This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Dr. H. Schade

Die Bedeutung der Katalyse

für die Medicin

COUNTWAY LIBRARY
HC 2TGJ 9

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

5.72

5. A. 42.

Digitized by Google

Die

Bedeutung der Katalyse

für die Medicin

Beiträge zur

Pathologie und Therapie der Stoffwechselvorgänge

von

Dr. med. **H. Schade**

Privatdocent in Kiel

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1908

Digitized by Google

BOSTON MEDICAL
FEB 27 1909
LIBRARY.

1844 Bi

Druck von August Pries in Leipzig.

Digitized by Google

Vorwort.

Als ich 1902 meine katalytischen Beobachtungen über die therapeutische Quecksilberwirkung mitteilte, war der Begriff der Katalyse in der klinischen Medizin noch ein Novum. In den wenigen Jahren, die seitdem verflossen sind, hat die Katalyse, vorbereitet durch die grundlegenden Arbeiten Ostwalds, Bredigs und vieler anderer Physikochemiker, in den verschiedenen Gebieten der praktischen Medizin ihren siegreichen Einzug gehalten. Wenn ich in den vorliegenden Blättern den Versuch unternehme, den jetzigen Stand dieser für die gesamte Medizin von fundamentaler Bedeutung werdenden Forschung zu skizzieren, so bin ich mir der Schwierigkeit meiner Aufgabe wohl bewusst. Sicherlich ist die physikochemische Seite der sich hier bietenden Probleme von berufenerer Hand an anderen Orten ausführlicher und besser zur Darstellung gebracht worden. Als Mediziner habe ich vor allem meine Aufgabe darin gesehen, eine praktische Verwertung auf den Gebieten der Pathologie und Therapie anzustreben, und möchte hier das einschlägige Material aus eigenen und fremden Versuchen soweit möglich zusammenhängend in seiner Bedeutung für unsere Wissenschaft wiedergeben.

Kiel, den 1. Mai 1907.

Der Verfasser.

Digitized by Google

Digitized by Google

Inhaltsangabe.

Seite

Einleitung . . . . . 1—2

I. Ueber den jetzigen Stand der Lehre von der Katalyse:

A. Ueber die Katalyse im allgemeinen . . . 3—24

Geschichtliches. Ostwalds Definition der Katalyse. Die wesentlichsten Erscheinungsformen der Katalyse und deren Gesetzmässigkeiten. Verschiedenartigkeit der zur Katalyse gehörigen Vorgänge. Anfänge zur „Erklärung".

B. Ueber die Beziehungen der Katalyse zur Fermentwirkung und über katalytische Studien zur Intraorganoxydation . . . . . 25—47

Allgemeine Beziehungen der Fermentvorzüge zur Katalyse. Oxydationsfermente, speziell solche im Blut: a) Katalasen, b) Superoxydasen (Hämoglobin), c) Oxygenasen. Bredigs „anorganisches Ferment". Auffassung der Oxydationsfermente als „organischer Katalysatoren" (Arbeiten von Spitzer und Bertrand). Physiologische und klinische Bedeutung der Oxydationsfermente.

II. Ueber die Eisen-, Silber- und Quecksilbertherapie vom Standpunkt der Katalyse:

Vorbemerkungen . . . . . 48—49

A. Physikalisch-chemischer Teil . . . . . 50—69

Zusammenstellung und Besprechung der katalytischen Wirkungen der genannten Metalle und ihrer Salze.

B. Medizinisch-therapeutischer Teil . . . . 69—85

Katalytische Wirkungen der Metalleiweissverbindungen. Hämoglobin und Eisenkatalyse. Eisentherapie — Silbertherapie — Quecksilbertherapie: Hg als Antilueticum; Calomel bei der Enteritis. Anhang: Katalytische Wirkungen des Jods, des Parallelmedikaments zum Quecksilber.

III. Ueber den Kohlehydratstoffwechsel und dessen Störung beim Diabetes vom Standpunkt der Katalyse:

A. Physikalisch-chemischer Teil . . . . . 86—107

Umfang der katalytischen Beeinflussbarkeit der Zuckerreaktionen. Katalytische Reproduzierbarkeit der Milchsäuregärung; desgl. der alkoholischen Gärung. Schema der katalytischen „Alkoholgärung". Analogie

Digitized by Google

Seite

der katalytischen Umsetzungen zu den fermentativen Gärungsvorgängen. Allgemeines Gärungsschema.

B. Medizinisch-therapeutischer Teil . . . . 108—134

Zusammenstellung der Teilprozesse des intermediären Kohlehydratstoffwechsels im Körper. Gegenüberstellung der durch anorganische Katalysatoren erreichbaren Parallelprozesse. Wichtigkeit der katalytischen Parallelen, speziell für die Frage der Glykolyse. — Diabetes mellitus: Aetiologische Verschiedenartigkeit. Spezifische Natur der Stoffwechselstörung. Teilvorgänge der Glykolyse. Beeinflussungen des intracellulären Kohlehydratstoffwechsels durch chemische Mittel. Therapeutische Ausblicke.

IV. Ueber den Fettstoffwechsel und die Fettsucht vom Standpunkt der Katalyse . . . . . 135—147

Uebersicht über die Teilprozesse des intermediären Fettstoffwechsels. Bedeutung der (umkehrbaren!) Lipasewirkung. Aktivierende und retardierende Beeinflussungen. Spezifische Unterschiede einzelner Lipasen. — Fettsucht: Aetiologisches. Katalytische Reproduzierbarkeit der wesentlichsten Teilvorzüge des Fettstoffwechsels. Künstliche Beeinflussung des Fettumsatzes im Körper durch organische Katalysatoren (Schilddrüsen- und Geschlechtsdrüsenpräparate).

V. Allgemeines über die physiologische und therapeutische Bedeutung der Mineralstoffe vom Standpunkt der Katalyse . . 148—167

Direkt wirkende Katalysatoren. Aktivierende und retardierende Substanzen für Fermente. Medium und Fermentprozess. Zusammenstellung der katalytischen Wirkungsarten. Autolyse (auch Thiosynaminwirkung). Modifizierung und Verteilung der Katalysatoren im Körper. — Disposition. Idiosynkrasie.

Schluss . . . . . 168—171

Katalytische Methode der Luftuntersuchung. — Katalyse und Tumorfrage.

Digitized by Google

BOSTON MEDICAL
FEB 27 1909
LIBRARY.

Einleitung[1]).

Die medizinische Wissenschaft ist unter der Zahl der naturwissenschaftlichen Disziplinen dadurch besonders ausgezeichnet, dass sie mehr als jede andere mit den verschiedenartigsten Zweigen des Gesamtgebiets verwachsen ist. Es ist für die Geschichte dieser unserer Wissenschaft ein Charakteristikum, dass sie neben der auf eignen Wegen rastlos fortschreitenden Entwicklung auch die auf verwandten Gebieten erstehenden Entdeckungen ihren Zwecken gemäss umzubilden und so ihrem Bau einzugliedern vermocht hat. Eins der Nachbargebiete, welches sich in letzter Zeit in besonderem Masse als für die Medizin fruchtbar erwiesen hat, ist die physikalische Chemie. Die „erstaunlich rasche Entwicklung dieses Gebiets", wie sie an die Namen Guldberg und Waage, vant Hoff, Arrhenius und Ostwald geknüpft ist, hat auch der biologischen Forschung neue Mittel erschlossen, und sowohl die Physiologie wie auch die klinische Medizin ist an der Arbeit, aus der Reaktionskinetik, aus den Lehren der elektrolytischen Dissoziation der Lösungen, aus den Gesetzen der Osmologie, sowie aus den bislang vorliegenden Anfängen zur Kolloidchemie für die eigene Wissenschaft Nutzen zu ziehen. Falls man die bisher erzielten Resultate nach dem praktischen Erfolge einschätzen will, nimmt wohl die Uebertragung der Gesetze der Osmose die erste Stelle ein: Die Kryoskopie, wie sie von Dreser, von Korányi, Strauss und vielen anderen ausgebildet worden ist, hat nicht nur ein neues Forschungsfeld eröffnet, sie hat sich bereits für die klinische Diagnostik zu einem wichtigen Hilfsmittel ausarbeiten lassen. Die einzelnen Richtungen, in denen die physikalische Chemie für die Medizin Bedeutung erlangt hat, in Kürze zu skizzieren, ist unmöglich, da die Untersuchungen die verschiedensten Fragen betreffen und die

1) Der erste Teil dieser Monographie (Einleitung, Teil I und II) ist von mir der medicinischen Fakultät der Universität Kiel als Habilitationsschrift eingereicht worden und als solche unter dem Titel: Medicinisch-katalytische Studien bereits im Druck erschienen. D. Verf.

Digitized by Google

Resultate sich zumeist noch nicht zu allgemeinen Ergebnissen zusammenfügen. Es treibt eben noch, wie Höber in der Einleitung zu seiner „Physikalischen Chemie der Zelle und der Gewebe“ es ausspricht, „die physikalische Chemie verstreut an allen Ecken und Enden im Gebiet der Physiologie ihre Keime für eine reiche Ernte“. Um einen Ueberblick über die Zahl und die bisherige Entwicklung dieser „Keime“ zu geben, ist nichts so geeignet, wie die zusammenfassende Bearbeitung dieses Gebiets aus der Feder Hamburgers, die unter dem Titel „Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften“ in den Jahren 1902 bis 1904 erschienen ist.

Eines der neuen Gebiete ist das der Katalyse.

Digitized by Google

I. Ueber den jetzigen Stand der Lehre von der Katalyse.

A. Ueber die Katalyse im allgemeinen.

Der Name Katalyse ist schon alt. Er wurde bereits 1835, also weit bevor überhaupt eine physikalische Chemie existierte, von Berzelius in die Chemie eingeführt. Dieser Autor gab auf Grund des zu seiner Zeit vorliegenden Materials [Umwandlung der Stärke in Dextrin und Zucker unter dem Einfluss von verdünnten Säuren (die älteste aller katalytischen Beobachtungen, 1811 Kirchhoff), die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds durch Metalle, Oxyde und durch Fibrin, die Wirkung des Platins auf verbrennliche Gasgemenge und der „Zerfall des Alkohols in Aether und Wasser unter dem Einfluss der Schwefelsäure"] die folgende Definition: „Die katalytische Kraft scheint eigentlich darin zu bestehen, dass Körper durch ihre blosse Gegenwart und nicht durch ihre Verwandtschaft die bei dieser Temperatur schlummernden Verwandtschaften zu erwecken vermögen, so dass zufolge derselben in einem zusammengesetzten Körper die Elemente sich in solchen anderen Verhältnissen ordnen, durch welche eine grössere elektrochemische Neutralisierung hervorgebracht wird" [1]). Nach Berzelius ist es besonders Schönbein gewesen, der sich mit dem Studium katalytischer Erscheinungen beschäftigte. Das von ihm „ausgegrabene Rohmaterial" enthält nach Ostwald [2]) „eine fast unabsehbare Liste solcher Reaktionen", deren quantitative Durcharbeitung „die gemeinsame Betätigung einer ganzen Reihe von Forschern beanspruchen wird". Ganz im besonderen richtete er seine Aufmerksamkeit auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2. Wenn seit Thénard (1818) [3]) als wirksame Katalysatoren für diese Reaktion Platin, Gold, Silber, Iridium u. s. w., MnO_2, PbO_3 etc. sowie der Blutfaser-

1) cf. Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte. Hamburg. 1901. I. pag. 185 (Ostwald).

2) Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte. Hamburg 1901, I. p. 191.

3) Mém. d. l'Acad. des Sc. 3. 385.

Digitized by Google

stoff bekannt waren, so untersuchte Schönbein [1]) auf die gleiche Wirkung die organischen Stoffe resp. organischen Fermente: Kleber, Diastase, Emulsin, Myrosin, Hefe und wässerige Auszüge aus hunderten verschiedener Pflanzen, Schimmelpilzen, Samen von Gerste, Hafer, Hirse, Mohn, Kresse, Wurzeln von Leontodon taraxacum, Lactuca sativa, Kartoffelschalen u. s. w. Bei allen diesen stellte er die gleiche Wirkung wie beim Platin fest; sie katalysierten die H_2O_2-Zersetzung in lebhafter Weise. Ebenso wie bei den Katalysatoren bedurfte es auch bei den Säften und Fermenten nur einer minimalen Menge des Zusatzes zur Hervorbringung jener Wirkung; ferner erkannte er, dass, wie beim Platin durch Anwendung von Siedehitze oder durch Zusatz von einer Spur Blausäure die katalytische Fähigkeit verloren ging, so auch bei den organischen Stoffen die katalytische Wirksamkeit auf H_2O_2 durch die gleichen Massnahmen zum Verschwinden zu bringen war. Das Ergebnis, welches er aus diesen Untersuchungen zog, war ebenso interessant wie weitgehend: „Es scheint mir nun eine höchst bemerkenswerte Tatsache zu sein, dass alle die genannten fermentartig oder katalytisch wirkenden (organischen) Substanzen auch die Fähigkeit besitzen, nach Art des Platins das Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen, ein Zusammengehen verschiedener Wirksamkeiten, welches der Vermutung Raum geben muss, dass sie auf der gleichen Ursache beruhen". „Die Ergebnisse meiner neuesten Untersuchungen haben mich in meiner alten schon zu wiederholten Malen ausgesprochenen Vermutung nur bestärken können, dass die durch das Platin bewerkstelligte Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds das Urbild aller Gärungen sei und deshalb auch geneigt gemacht, die Deutung, die ich jenem Vorgange gebe, im allgemeinen auf sämtliche katalytische Erscheinungen auszudehnen." An derartigen Hinweisen auf die biologische Bedeutung der Katalyse hat es zu jener Zeit auch sonst nicht gemangelt. Auch Berzelius schrieb [2]): „Wir bekommen begründeten Anlass zu vermuten, dass in den lebenden Pflanzen und Tieren tausende von katalytischen Prozessen zwischen den Geweben und den Flüssigkeiten vor sich gehen und die Menge ungleichartiger chemischer Zusammensetzungen hervorbringen, von deren Bildung aus dem gemeinschaftlichen rohen Material, dem Pflanzensaft und dem Blut, wir nie eine annehmbare Ursache einsehen konnten, die

1) Journ. f. prakt. Chem. (I) 89. 24, 325—334. cf. Neumeister, Physiolog. Chemie 1897. p. 104.

2) Berzelius, Lehrbuch der Chemie (3. Aufl.) 6. 22.

Digitized by Google

wir künftig vielleicht in der katalytischen Kraft des organischen Gewebes, woraus die Organe des lebenden Körpers bestehen, entdecken werden". Wie sehr damals — jetzt ungefähr vor 50 Jahren — diese Anschauungen Propaganda machten, beweist, dass selbst Carl Ludwig in seinem „Lehrbuch der Physiologie" (2. Aufl. I. pag. 50) schrieb: „Es dürfte leicht dahin kommen, dass die physiologische Chemie ein Teil der katalytischen würde".

Die Zeit dieser kühnen Hoffnungen ist vorübergegangen, fast ohne dass sie ihre Spur in dem Bestand unseres medizinischen Wissens hinterlassen hat. Diese Bestrebungen, die in dem Missverhältnis zwischen ihrer exakt-experimentellen Grundlage und den gesteckten Zielen den Keim des Misslingens in sich trugen, waren der Kritik nicht gewachsen, welche das Zeitalter Liebigs an ihnen übte. Mit der berechtigten Ausmerzung aller jener unbewiesenen Schlussfolgerungen fiel aber zugleich dasjenige, was diese Beobachtungen an Richtigem enthielten. Der von Berzelius geschaffene Begriff der Katalyse wurde für überflüssig erklärt. Die ihm eingereihten Erscheinungen waren nach der Auffassung Liebigs keine besondere Art von Vorgängen; er fasste sie vielmehr lediglich als eine Folge des mechanischen Trägheitsgesetzes auf. „Die Ursache ist die Fähigkeit, welche ein in Zersetzung oder Verbindung, d. h. in chemischer Aktion begriffener Körper besitzt, in einem anderen ihn berührenden Körper dieselbe chemische Tätigkeit hervorzurufen, oder ihn fähig zu machen, dieselbe Veränderung zu erleiden, die er selber erfährt. Diese Fähigkeit wird am besten durch einen brennenden Körper (einen in Aktion begriffenen) versinnlicht, mit welchem wir in anderen Körpern, indem wir sie den brennenden nähern, dieselbe Tätigkeit hervorrufen." „Aehnlich wie die Wärme das statische Moment in den Elementen sehr vieler chemischer Verbindungen aufzuheben fähig ist, geschieht dies durch einen Körper, dessen Elemente sich selbst im Zustand eines aufgehobenen Gleichgewichts befinden; die Bewegung, in der sich seine Atome befinden, teilt sich den Atomen der Elemente, (beispielsweise) des Zuckers mit; sie hören auf, in dem Zustand zu verharren, in welchem sie Zucker bilden, und ordnen sich nach ihren besonderen Anziehungen"[1]). Der Sieg dieser Theorie der molekularen Schwingungen, die nach Ostwald den fraglichen Vorzug der Unwiderleglichkeit besitzt, da sie sich durch ihre Art einer experimen-

1) Citiert nach Ostwald (Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte. Hamburg 1901. I. p. 192).

Digitized by Google

tellen Prüfung entzieht, war gleichbedeutend mit dem Niedergang des Interesses an katalytischen Beobachtungen. Nur von vereinzelten Autoren, so namentlich von Schönbein, der sich an diesem Streit der Theorien nicht beteiligte, wurde noch weiterhin Material, welches in dieses Gebiet gehörte, gesammelt. Ein allgemeines Interesse an derartigen Studien war nicht mehr vorhanden.

Dies war der Stand der Dinge, als die zur selbständigen Wissenschaft herausgewachsene physikalische Chemie anfing, sich mit der Ausarbeitung der Gesetze des Reaktionsverlaufes zu beschäftigen. Um das, was bislang mehr oder weniger verschwommen sich unter den misskreditierten Begriff der Katalyse zusammengefasst fand, auf das Vorhandensein eines berechtigten Kernes zu prüfen, bedurfte es vor allem einer hypothesenlosen, experimentell zugänglichen Definition der zu untersuchenden Erscheinungen. Ostwald hat eine solche in der folgenden, jetzt allgemein gebräuchlichen Form gefunden: „Ein Katalysator ist jeder Stoff, der ohne in den Endprodukten einer chemischen Reaktion zu erscheinen, ihre Geschwindigkeit verändert". „Ein solcher Vorgang selbst heisst Katalyse". Auf der Grundlage dieser scharf umgrenzten Definierung hat nun die experimentelle Bearbeitung erfolgen können.

Dasjenige, was unter den bisherigen Resultaten dieser Forschung mir vom Standpunkt des Mediziners aus als das wesentlichste erscheint, möchte ich in der folgenden Zusammenstellung wiedergeben.

Die Vorbedingung für die Aufgabe, die Beschleunigung einer Reaktion zu untersuchen, ist naturgemäss die Kenntnis des Ablaufs der unbeeinflussten Reaktion.

Es sei eine bestimmte chemische Reaktion bei einer bestimmten Temperatur gegeben, z. B. der Zerfall des H_2O_2 bei 40° in $H_2O + O$. Abstrahiert man hier von allen störenden Momenten, z. B. Selbsterwärmung infolge der Zerfallsreaktion, Differenzen im Sättigungsgrad der Flüssigkeit bezüglich des Sauerstoffs und anderen, so folgt aus dem Guldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetz, nach welchem die chemische Wirkung der Konzentration des reagierenden Körpers proportional ist, dass die Reaktion sich mit einer ständig abnehmenden Geschwindigkeit vollziehen wird. Am Anfang, wo die Konzentration, d. h. die reagierende Masse am grössten ist, muss dementsprechend auch die Geschwindigkeit des Zersetzungsvorganges maximal sein; bei zunehmender Dauer der Reaktion wird die Restmenge von H_2O_2 zunehmend kleiner, damit wird sich auch

Digitized by Google

die in der Zeiteinheit zersetzte Menge dieses Stoffes verringern, die Geschwindigkeit der Reaktion wird konvergierend auf Null ständig sinken. Diese Art des Ablaufes ist charakteristisch für irreversible Reaktionen, d. h. solche, bei denen, wie in dem genannten Beispiel, der chemische Vorgang nur in dem einen beobachteten Sinne möglich ist.

Ganz anders ist der Verlauf der reversiblen Vorgänge. Unter ihnen versteht man Prozesse, die dadurch charakterisiert sind, dass die aus dem Ausgangsmaterial entstehenden Stoffe ihrerseits wiederum durch einen entgegengesetzt gerichteten Vorgang das Ausgangsmaterial zu bilden vermögen. Ein Beispiel möge dies erläutern. Die Verseifung des Aethylacetats durch Wasser entspricht der Gleichung: $CH_3COOC_2H_5 + H_2O = CH_3COOH + C_2H_5OH$; von den hier entstandenen Produkten, der Essigsäure und dem Alkohol, ist es bekannt, dass sie ihrerseits unter Wasserabspaltung Aethylacetat bilden, also einen Vorgang bewirken, welcher der gegebenen Gleichung in der entgegengesetzten Richtung, von rechts nach links gelesen, entspricht. Auch für derartige umkehrbare Vorgänge gilt das obige Massenwirkungsgesetz, nur muss es hier zu einer anderen Normierung des zeitlichen Ablaufes der Reaktion führen. Zunächst angenommen, die Reaktion wäre nicht reversibel, so hätten wir eine ständig abnehmende Geschwindigkeit zu erwarten, die ihren Nullpunkt erst beim völligen Verschwinden des Aethylacetats erreichen müsste. Nun aber macht sich infolge des Entstehens der Reaktionsprodukte, d. h. der Essigsäure und des Alkohols, ein entgegengesetzt gerichteter Vorgang bemerkbar; auch dieser untersteht dem allgemeinen Gesetz der Massenwirkung; seine Geschwindigkeit muss daher proportional dem Grade der Anhäufung dieser Produkte wachsen. Wir erhalten somit zwei sich entgegenarbeitende Vorgänge, von denen der primäre eine ständige Abnahme, der sekundäre eine ständige Zunahme seiner Geschwindigkeit erfährt. Es ist ersichtlich, dass ein solcher Prozess zum Stillstand gelangen muss, noch bevor das Aethylacetat, die reagierende Masse des primären Vorganges, sich völlig in die genannten Produkte umgewandelt hat. Man bezeichnet den Zustand, in dem eine derartige Reaktion zur Ruhe gekommen ist, als ein „chemisches Gleichgewicht“ und pflegt es durch folgendes Symbol anzudeuten: $CH_3COOC_2H_5 + H_2O \rightleftharpoons CH_3COOH + C_2H_5OH$. Die Geschwindigkeit, mit welcher in jedem Moment der Reaktion dieses Gleichgewicht angestrebt wird, ist proportional dem Quotienten der Geschwindigkeiten des primären und

Digitized by Google

des entgegengerichteten Vorganges [für jeden einzelnen Vorgang: Geschwindigkeit = spezifische Konstante × reagierende Masse]. In dem Augenblick, wo diese beiden Teilgeschwindigkeiten gleich werden, ist die Geschwindigkeit des Gesamtvorganges gleich Null, d. h. der Gleichgewichtszustand ist eingetreten. Wie sich aus dieser Ableitung ergibt, muss genau der gleiche Zustand erreicht werden, wenn man statt von dem Aethylacetat und dem Wasser von der Essigsäure und dem Alkohol ausgeht; denn nur bei einem einzigen Mengenverhältnis der reagierenden Stoffpaare kann, da die Geschwindigkeitskonstanten der beiden Teilvorgänge bei gleichen Bedingungen unveränderliche Grössen darstellen, die das Gleichgewicht bedingende Gesamtgeschwindigkeit von Null erreicht sein.

So befremdend es auch auf den ersten Blick erscheinen mag, so hat es sich doch als eine gesicherte Tatsache ergeben, dass in diese Kategorie der reversiblen Vorgänge die grösste Zahl aller chemischen Prozesse gehört. Bei sehr vielen derselben überwiegt jedoch der primäre Prozess, „das erste System", so sehr „das zweite", dass es nur unter Zuhilfenahme besonderer Methoden gelingt, die Existenz des letzteren überhaupt nachzuweisen. So kommt es, dass viele Reaktionen bei der ersten Betrachtung den Eindruck eines irreversiblen Prozesses machen und nichts von dem entgegengesetzt gerichteten Teilvorgang erkennen lassen; nichtsdestoweniger hat aber die Mehrzahl aller chemischen Umsetzungen bei eingehender Untersuchung sich als zur Gruppe der reversiblen Reaktionen gehörig herausgestellt.

Die hier charakterisierten beiden Reaktionsarten stellen die Haupttypen allen chemischen Geschehens dar. Ueber die Geschwindigkeit, mit der sich der Ablauf einer Reaktion vollzieht, sagen sie nichts aus. Diese ist nun keineswegs, wie etwa theoretisch erwartet werden könnte, proportional dem bei dem Vorgang eintretenden Abfall an chemischer Energie. Wasserstoff und Sauerstoff vereinigen sich, um ein Beispiel für einen Vorgang mit sehr grossem Energieabfall und minimaler Geschwindigkeit anzuführen, unter gewöhnlichen Bedingungen nur unmerklich langsam zu Wasser; der umgekehrte Fall wird exemplifiziert durch die Additionsreaktion zwischen der Pikrinsäure und den Kohlenwasserstoffen, wo trotz der geringen Menge der frei werdenden Energie doch die Reaktionsgeschwindigkeit eine fast momentane ist. Es besteht somit zwischen der Grösse der treibenden chemischen Energie und der Geschwindigkeit im Ablauf der Reaktion keine erkennbare gesetzmässige Beziehung.

Digitized by Google

Auch sonst gibt es keinen Weg, sie theoretisch zu bestimmen; sie muss für jeden einzelnen Vorgang rein empirisch ermittelt werden.

Derartige Messungen haben nun ergeben, dass sie für einen und denselben Vorgang keineswegs konstant ist, vielmehr erweist sie sich in ganz erheblichem Grade von den vorhandenen Nebenumständen abhängig. Am bekanntesten ist ihr Ansteigen bei Erhöhung der Temperatur; nach den zahlreichen Messungen zwischen 0° und 200° entspricht im Durchschnitt einem Temperaturanstieg von etwa 10° eine Verdoppelung bis Verdreifachung der Reaktionsgeschwindigkeit[1]). In ähnlicher Art vermögen auch sonstige Einflüsse[2]) sich geltend zu machen, so z. B. Licht, Druck und manches andere.

In besonders hohem Masse aber lässt sich eine derartige Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit durch den Zusatz geeigneter „katalytischer" Stoffe erreichen. Zu solchen zählt nach der gegebenen Definition auch das Medium, in dem sich die Reaktion abspielt, das Lösungsmittel der reagierenden Stoffe. So hat Menschutkin[3]) die Geschwindigkeit der Reaktion $N(C_2H_5)_3 + C_2H_5J = N(C_2H_5)_4J$ [Triäthylamin + Jodäthyl = Tetraäthylammoniumjodid] unter sonst gleichen Bedingungen in den angegebenen indifferenten Medien einer vergleichenden Untersuchung unterzogen und dabei die folgenden Differenzen erhalten:

Name des Mediums	Geschwindigkeit:
Hexan	1 (als Einheit gesetzt)
Benzol	38.2
Brombenzol	150.0
Aceton	337.7
Benzylalkohol	742.0

Aber derartige hochgradige Unterschiede in der Beschaffenheit des Mediums sind keineswegs zum Zustandekommen energischer katalytischer Beeinflussungen Vorbedingung. Auch in einem und demselben Medium, beispielsweise der wässerigen Lösung, ist es leicht, durch Zufügung minimaler Mengen eines Katalysators ähnliche Variationen der Reaktionszeiten hervorzurufen. Die Zahl der hierher gehörigen Beobachtungen ist eine ausserordentlich grosse; selbst wenn man nur die von physikalisch-chemischer Seite quantitativ genau verfolgten Fälle auswählt, ist es unmöglich, sie hier wiederzugeben. Es handelt sich aus analytischen Gründen zumeist um

1) cf. Cohen, Vorträge f. Aerzte über physikal. Chem. 1901. p. 37.
2) cf. vant Hoff, Studien zur chem. Dynamik 1896. p. 31.
3) Zeitschr. f. physik. Chem. 6. 41.

Digitized by Google

einfache, leicht quantitativ verfolgbare Reaktionen. Aus der anorganischen Chemie sind vor allem Oxydations- und Reduktionsvorgänge auf katalytische Wirkungen untersucht: Die Umsetzungen zwischen Jodwasserstoff und Chromsäure[1]), Jodwasserstoff und Wasserstoffsuperoxyd [2]), Jodwasserstoff und Bromsäure [1]) [2]), Jodwasserstoff und Kaliumpersulfat [3]), Salzsäure und Permanganat [4]), schweflige Säure und Sauerstoff [5]). Bei allen diesen Prozessen wirkten Metallsalze als Katalysatoren, so die Salze von Eisen, Mangan, Kupfer, Gold, Platin, Kobalt, Nickel, oder auch Substanzen wie Vanadinsäure, Molybdänsäure, Uranylsalze und dergleichen. Aehnliche Beobachtungen auf dem Gebiet der organischen Chemie liegen gleichfalls in grosser Zahl vor, nur sind sie zumeist nicht so eingehend quantitativ untersucht wie die genannten anorganischen Katalysen. Insbesondere sei erinnert an die Ueberführung des Alkohols zu Essigsäure (durch Pt als Katalysator) vermittelst des Luftsauerstoffs [6]), an den gleichen Prozess beim Phenol (Katalyse durch Aluminiumchlorid) [7]), an die Oxydation der mehrwertigen Phenole und anderer Stoffe unter dem Einfluss der Mangansalze [8]), an die Oxydation von Guajac, Indigo u. s. w. durch H_2O_2 bei Einwirkung von Platinmetallen [9]), Quecksilber, Silber, Metallsalzen, Metallalbuminaten [10]) u. s. w.

Die Mengen, in welchen bei den angeführten Beispielen der katalysierende Stoff sich vorfand, waren zumeist sehr klein, jedenfalls verschwindend klein gegenüber der Menge der unter seinem Einfluss sich bildenden Produkte. Gerade dieses Missverhältnis der Grössenordnungen ist eine charakteristische Seite der katalytischen Wirkung und daher für die Gesamtbetrachtung der Katalyse von wesentlicher Bedeutung. Wie ganz ausserordentlich empfindlich die Reaktionsgeschwindigkeit unter Umständen katalytischen Zusätzen gegenüber zu sein vermag, zeigen die folgenden Beispiele:

---

1) Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 126 (Ostwald).
2) Ibid. 27, 513 (Schilow).
3) Ibid. 27, 474 (Price).
4) Ibid. 28, 83 (Wagner).
5) Ber. d. d. chem. Ges. 20, 3058 (Binnisker u. Lothar Meyer).
6) Phil. Mag. 56, 330 (Davy); cf. Pasteur, Bull. d. l. soc. chim. 1861. 94
7) Annal. chim. [6] 14, 435. Friedel u. Crafts.
8) Compt. rend. 122, 1132; 123, 160, 315, 413, 463; 124, 1032, 1355 (Bertrand).
9) Journ. prakt. Chem. [I] 75, 79; 78, 90; 89, 32, 325 (Schönbein).
10) Schade, D. elektrokatalytische Kraft der Metalle. 1904. Leipzig.

Digitized by Google

Bei den Bredigschen Messungen[1]) der Platinsolkatalyse des H_2O_2 hat es sich herausgestellt, dass 1 Mol Platin (194,8 g) auf 70 000 000 Liter verdünnt, noch deutlich katalysierend wirkte.

Noch weiter gehend sind die Beobachtungen von Titoff[2]), der sogar noch 0,000 000 0636 g Cu im Liter als katalytisch wirksam (Reaktion: Oxydation von Sulfitlösungen mit Luftsauerstoff) nachzuweisen vermochte (= 1 Mol Kupfer in 1 000 000 000 Litern).

Die genaue quantitativ zeitliche Verfolgung von den verschiedenartigsten Reaktionen hat ferner ergeben, dass die Katalyse eine sehr verbreitete Erscheinung ist, dass überall dort, wo die Messungen und die Auswahl der auf katalytische Wirkungen hin untersuchten Zusätze mit der erforderlichen Umsicht vorgenommen worden sind, auch katalytische Reaktionsbeschleunigungen konstatiert werden konnten, sodass es nach Ostwald und anderen in hohem Grade wahrscheinlich ist, dass alle freiwillig verlaufenden chemischen Prozesse auf diese Weise beeinflussbar sind. Schon heute ist es nach M. Bodenstein[3]), „wenn wir die verschiedensten Gebiete chemischer Forschung durchmustern, unmöglich, eines zu finden, auf dem solche Beobachtungen nicht vorlägen: Gasumsetzungen lassen sich kaum denken[4]) ohne katalytische Beeinflussungen. Kammer- und Kontaktschwefelsäure, Döbereiners Feuerzeug, Gasselbstentzündung und höchst wahrscheinlich das Auerlicht bilden geläufige Beispiele dafür. Unzählige weitere Fälle schliessen sich an, von denen die Wirkung des Wasserdampfes auf zahlreiche Verbrennungsvorgänge hervorgehoben sei, die bei völligem Ausschluss von Feuchtigkeit ausbleiben, oder die Reduktion ungesättigter Kohlenwasserstoffe durch Wasserstoff, die nur bei Gegenwart fein verteilter Metalle lebhaft von statten geht. Reduktions- und Oxydationsvorgänge sind auch in Lösungen sehr empfindlich gegen Katalysatoren, die hier hauptsächlich aus Salzen der verschiedenen Schwermetalle bestehen, auch aus den freien Metallen der Platingruppe, und hier und da aus dem Wasserstoffion der Säuren; das letztere entfaltet eine sehr allgemein

1) Bredig, Anorgan. Fermente 1901.

2) Zeitschr. f. physik. Chem. 50, 652.

3) Chemikerzeitung 1902. 26, Nr. 91.

4) Diese in der gegebenen allgemeinen Fassung zunächst sehr auffällig erscheinende Behauptung erklärt sich, wenn man berücksichtigt, dass alle Gasreaktionen nur in geschlossenen Räumen zur Beobachtung gelangen können, dass sie somit stets durch die von den umschliessenden Wänden ausgeübten Oberflächenwirkungen (Adsorption etc.) beeinflusst sein müssen. Auch diese Art von Wirkungen fällt nach der Ostwaldschen Definition unter den Begriff Katalyse.

Digitized by Google

beschleunigende Wirkung bei fast allen Vorgängen, die mit Wasseraufnahme oder -Abgabe verbunden sind, vor allem in der organischen Chemie, bei der Bildung und Verseifung der Ester, bei der Hydrolyse von Säurechloriden, Amiden und ähnlichen Verbindungen oder bei dem Abbau der Kohlehydrate. Ebenso sind andere synthetische sowohl als auch Spaltungsreaktionen der organischen Chemie den Einflüssen von Fremdstoffen unterworfen: basische Stoffe, Natriumäthyl, Ammoniak und dergleichen und erleichtern eine grosse Anzahl Kohlenstoffsynthesen, Aluminiumchlorid ist das Agens der Friedel-Craftsschen Reaktion, Kupferpulver und Kupferhaloide spalten die Diazogruppe heraus, zahlreiche Reagenzien befördern Kohlensäureabspaltung; Umlagerungs- und Substitutionsvorgänge lassen sich durch allerlei Zusätze beschleunigen: Kurz, auf allen Gebieten der organischen sowohl als auch der anorganischen Chemie finden sich ungezählte Beispiele der katalytischen Erscheinungen".

Wie sich schon aus diesen Beispielen ergibt, kommt die Eigenschaft der katalytischen Beeinflussbarkeit nicht nur der flüssigen Phase zu; bei Gasen spielt sie eine noch weit wichtigere Rolle, insofern als sich nach den Untersuchungen von van't Hoff, Bodenstein und anderen ein wesentlicher Anteil der Reaktionen unter der Kontaktwirkung des sie umschliessenden Behälters (Glas, Porzellan, Metall u. s. w.) vollzieht. Für feste Körper liegen jedoch nur wenige Beobachtungen vor; ein hierfür gehöriges Beispiel ist die Beeinflussung der Zuckerverbrennung durch Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat, Kupfersulphat und dergleichen (Schade)[1]. Am besten untersucht ist die Katalyse für die Phasen: gasförmig-fest, homogen-flüssig und flüssig-fest.

Bevor ich auf die beiden für die medizinischen Fragen wichtigsten Formen derselben (homogen-flüssig und flüssig-fest) eingehe, bedarf noch die Erscheinung der „negativen Katalyse" einer kurzen Besprechung. Unter diesem Begriff versteht man einen Vorgang, bei dem eine an der Reaktion unbeteiligte Zusatzsubstanz den Reaktionsverlauf verlangsamt. Derartige Verzögerungserscheinungen fanden Bunsen und Roscoe[2]) bei der Vereinigung von Chlor mit Wasserstoff, Graham[3]) und andere bei der Oxydation des Phos-

1) München. med. Wochenschr. 1905, Nr. 23. Schade.
2) Poggendorfer Annalen 100, 481.
3) cf. Zeitschr. f. physik. Chem. 26. 1.

Digitized by Google

phors und vor allem Bigelow[1]) bei der Oxydation wässeriger Bisulfitlösungen mittelst des Luftsauerstoffes. Ob aber in diesen Fällen durch den zugefügten negativen Katalysator, als welcher z. B. bei der letztgenannten Reaktion Glyzerin, Alkohol oder Mannit auftritt, in Wirklichkeit ein der positiven Katalyse entsprechender Vorgang bedingt wird, ist nach den Untersuchungen von Luther und Titoff[2]) zum mindesten zweifelhaft geworden. Es hat vielmehr die Wahrscheinlichkeit für sich, dass derartige Hemmungen auf der chemischen Bindung eines in der Lösung bereits vorhandenen, im Einzelfall jedoch noch nicht sicher erkannten positiven Katalysators beruht, dass demnach die negative Katalyse nichts anderes als die Hemmung einer positiven bedeutet.

Die Erkennung des Gesetzmässigen in den katalytischen Prozessen hat sich am besten in der homogen-flüssigen Phase, d. h. in einfachen Lösungen durchführen lassen. Zugleich ist diese Phase auch medizinisch eine der wichtigsten. Für sie gelten folgende Regeln:

1. Die katalytische Wirkung ist im allgemeinen schon bei den kleinsten Katalysatormengen sehr ausgesprochen; immerhin ist sie innerhalb gewisser Konzentrationsbreiten proportional der Menge des wirksamen Anteils des Katalysators.

Besonders für diejenigen Reaktionen, welche, wie z. B. die oben erwähnte Titoffsche Sulfitoxydation bereits von den allerwinzigsten Spuren in ausgesprochenstem Masse katalysiert werden, ist der Gültigkeitsbereich des Proportionalitätsverhältnisses ein durchaus beschränkter: er erstreckt sich nur auf ein sehr eng begrenztes Gebiet der Katalysatorkonzentration, und selbst hier ist die Proportionalitätsbeziehung oft nur eine angenäherte. Wie exakt aber in „reinen" Fällen die Menge des Katalysators mit der Grösse der katalytischen Wirkung parallel geht, beweist u. a. die auf den Vorschlag Ostwalds von F. A. Hoffmann[3]) ausgearbeitete Methode zur Bestimmung der „freien Säure" des Magensaftes. Das Prinzip hierbei ist das folgende: Die Inversion des Rohrzuckers ist ein Prozess, welcher durch die allen Säuren gemeinsamen H-Ionen beschleunigt wird, und zwar ist dieses eine Reaktion, bei der, wie

1) Zeitschr. f. physik. Chemie. 26, 493.

2) Ibid. 50, 641.

3) Zentralbl. f. klin. Medizin 10, 793 (1889); cf. Hamburger, l. c. II. p. 464, 491—503.

Digitized by Google

von Ostwald[1]) durch ein sehr umfangreiches Material bewiesen wurde, die Geschwindigkeit sich mit fast absoluter Strenge der Konzentration des H-Ions proportional verhält. Es kann daher umgekehrt die Grösse der Beschleunigung dieses Prozesses, wie sie durch die in einer bestimmten Zeiteinheit umgesetzte Zuckermenge sich feststellen lässt, als Mass für die Bestimmung einer unbekannten Säuremenge dienen, vorausgesetzt, dass der Dissoziationsgrad desselben bekannt ist. Da nun bei der Verdünnung, in der sich die Säure (Salzsäure) im Magensaft findet, die Dissoziation derselben praktisch als eine vollständige angesehen werden kann, so sind die Vorbedingungen für die Methode erfüllt, und es war ein sehr interessanter Fortschritt, als es Hoffmann gelang, die Sicherheit dieser Methode durch Kontrollversuche festzustellen, und ihr eine für analytische Zwecke brauchbare Gestaltung[2]) zu geben.

Bei gleichzeitiger Verwendung mehrerer Katalysatoren gilt die hier angegebene Beziehung der direkten Proportionalität nicht mehr. Zwar kann die Wirkung der beiden Beschleuniger eine additive sein und in diesem Fall der obigen Regel folgen[3]); aber ebenso häufig tritt ein abweichendes Verhalten ein: die Wirkung wird grösser oder kleiner als ihrer Summe entspricht[4]).

2. Handelt es sich um die häufigste Form der Katalyse, diejenige einer reversiblen Reaktion, so tritt auch unter der Einwirkung des Katalysators ein Gleichgewichtszustand ein, und zwar genau bei dem gleichen Stadium der Reaktion wie ohne Katalysator (Konstanz des Gleichgewichts).

Dieser Satz lässt sich zunächst theoretisch ableiten; er ist eine notwendige Konsequenz der Energiegesetze. Denn es müsste, falls bei Anwesenheit des Katalysators das Gleichgewicht an einem anderen Ort läge, sich durch abwechselnde Zugabe und Wegnahme

1) Journ. f. prakt. Chem. II. 28, 449.

2) Die hier gegebene Darstellung entspricht der ursprünglichen Veröffentlichung Hoffmanns. Aus praktischen Rücksichten schlug H. in einer späteren Arbeit (Verhandl. d. X. intern. med. Congr. 1890, Abt. I, 201) vor, statt der Zuckerinversion die Zerfallsreaktion des Methylacetats $CH_3COOCH_3 + H_2O = CH_3COOH + CH_3OH$ zu verwenden. Das Prinzip ist das gleiche geblieben; auch diese Reaktion wird durch H-Ionen katalysiert. Sie besitzt den Vorteil der bequemeren Messbarkeit (einfache Säuretitration!)

3) Zeitschr. f. physik. Chem. 37, 257 (Brode).

4) Ibid.; cf. auch ibid. 27, 474 (Price).

Digitized by Google

des Katalysators ein fortdauernder chemischer Vorgang erzielen lassen, ein chemisches Perpetuum mobile, dessen Existenz natürlich unmöglich ist. Aber auch experimentell ist die Konstanz der Gleichgewichtslage festgestellt worden. Eins der Beispiele, bei dem dieser Beweis erbracht ist, gibt die folgende Reaktion[1]): Jod und Wasserstoff reagieren bei ca. 350° miteinander und bilden Jodwasserstoff. Zunächst wurde festgestellt, dass diese Reaktion reversibel war; bei 81% Jodwasserstoff und 19% der getrennten Stoffe bestand eine Gleichgewichtslage, die sowohl vom Jodwasserstoff aus als auch, wenn man Jod und Wasserstoff als Ausgangsmaterial benutzte, erreicht wurde. Diese Reaktion wurde nun bei Einwirkung des Platinschwammes als Katalysator untersucht, und wieder fand sich die Einstellung des Gleichgewichtes an demselben Punkt, bei 19% Zersetzung. Das Gleichgewicht war also nicht verschoben, nur die Geschwindigkeit, mit der es erreicht wurde, erwies sich durch den Katalysator beeinflusst. Dass diese Konstanz der Gleichgewichtslage auch für Flüssigkeiten zutrifft, hat durch eine der obigen entsprechende Untersuchung unter anderen Koelichen[2]) in dem Fall der Kondensation des Acetons zu Diacetonalkohol, welche durch Hydroxylionen beschleunigt wird, nachgewiesen.

3. Wenn bei einem reversiblen Vorgang das eine „System" durch einen Katalysator beeinflusst wird, so wird es auch das andere. (Umkehrbarkeit der Katalyse.)

Dieser Satz stellt die notwendige Folge der vorgenannten Regeln dar: Das Gleichgewicht charakterisiert sich als ein Zustand, in dem sich zwei entgegengesetzt gerichtete Reaktionen die Wage halten; wird die eine dieser Reaktionen (das eine „System") durch einen Katalysator beschleunigt, und dennoch, wie gezeigt, die Gleichgewichtslage nicht verschoben, so folgt daraus, dass der Katalysator zugleich auch die andere Reaktion beschleunigt haben muss. Auch dieser Schluss hat sich bei darauf gerichteten Untersuchungen als zutreffend erwiesen. So ist es bekannt, dass das Wasserstoffion sowohl die Bildung der Ester aus Alkohol und Säure als auch den Zerfall der Ester in die genannten Komponenten beschleunigt; dasselbe gilt für die Bildung und Hydrolyse der Laktone und Anilide.

1) cf. vant Hoff, Vorlesungen Heft I. 211. — Es sei betont, dass es sich bei diesem Vorgang natürlich nicht um eine Katalyse im homogenen System handelt. Immerhin schien mir die Anführung dieses Beispiels gestattet.

2) Zeitschr. f. physik. Chem. 33, 129.

Digitized by Google

Michaelis[1]), der die Bildung und Verseifung der Ester bei Gegenwart verschiedener Konzentrationen von Pikrinsäure einer vergleichenden Untersuchung unterzog, fand, abgesehen von kleinen Abweichungen bei hohen Konzentrationen, auch in quantitativer Beziehung dieses Gesetz experimentell bestätigt; das gleiche Resultat, nur eine noch exaktere Uebereinstimmung mit der Theorie, fand Bodenstein[2]) bei der Zersetzung und Bildung des Selenwasserstoffs[3]). Auf Grund dieser Untersuchungen und des übrigen hierher gehörigen, ständig wachsenden Materials darf es daher mit einer grossen Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass es auch bei den noch nicht hierauf untersuchten katalytischen Vorgängen gelingen wird, die Beschleunigung des zweiten Teilvorganges festzustellen.

4. Eine irreversible Reaktion bleibt unter der Einwirkung des Katalysators irreversibel.

Auch diese Regel ist durch exakt durchgeführte Beispiele zu belegen. Als ein solches kann die Katalyse bei der Reaktion zwischen Wasserstoffsuperoxyd und Jodwasserstoff dienen: Durch die Untersuchungen Brodes[4]) ist für diesen Fall gezeigt worden, dass der Reaktionsverlauf mit und ohne Katalysator (Wasserstoffionen) der gleichen Kurve entspricht.

Die hier gegebene Charakteristik der Katalyse im homogenen System bedarf, wenn sie als ein kurzer Abriss dieses Gebiets gelten soll, noch in einigen Punkten der Ergänzung.

1. Es gibt Fälle von Katalyse, bei denen während der Reaktion die Menge des Katalysators abnimmt. Ein Beispiel, an dem sich dieses anscheinend mit der Ostwaldschen Definition im Widerspruch stehende Verhalten zeigt, ist die Umwandlung der γ-Oxysäuren, z. B. der γ-Oxyvaleriansäure in ihre Laktone[5]). Diese Reaktion wird, wie auch sonst viele Prozesse, durch H-Ionen beschleunigt. Da nun der Ausgangsstoff als eine Säure selber H-Ionen enthält, so muss mit seiner fortschreitenden Umbildung zu Laktonen mit Notwendigkeit die Konzentration der Wasserstoffionen der Lösung ab-

1) Michaelis, Dissert. Heidelberg. 1899.

2) Zeitschr. f. physik. Chem. 29, 429. cf. auch Chemikerzeitung 1902, 26. Nr. 91 (Bodenstein: Katalyse und Katalysatoren).

3) Ein Beispiel aus der Phase fest-gasförmig!

4) Zeitschr. f. physik. Chem. 37, 257. Betreffs der Ausnahme bei der Molybdänsäure s. u.

5) Ibid. 10, 96 (Henry).

Digitized by Google

nehmen; der Vorgang wird daher, wie sich auch aus den Messungen ergab, in seinem Verlauf eine ganz eigentümliche Verlangsamung aufweisen: Selbsthemmung der Katalyse.

2. In einem gewissen Zusammenhang hiermit steht die Erscheinung, welche als „falsches Gleichgewicht" bezeichnet wird. Hier handelt es sich darum, dass eine katalytisch beschleunigte Reaktion, deren Geschwindigkeit ohne die Anwesenheit des Katalysators praktisch gleich Null ist, zu einer Zeit ihres Ablaufes Halt macht, in der das oben charakterisierte „wahre Gleichgewicht" noch nicht erreicht ist. Die Ursache für diesen vorzeitigen Stillstand kann eine verschiedene sein. Der häufigste Fall aber ist es, dass eins der entstehenden Produkte den Katalysator dauernd oder vorübergehend „schädigt", d. h. seine katalytische Wirkung aufhebt. Entfernt man in einem solchen Falle die Produkte oder schwächt ihre störende Wirkung vermittelst Verdünnung durch Wasserzusatz, so kann die Reaktion wiederum in Gang kommen und die durch die obigen Regeln geforderte „wahre Gleichgewichtslage" erreichen.

3. Namentlich in der organischen Chemie ist der Fall sehr häufig, dass die Katalysatormenge während der Reaktion zunimmt, resp. dass sie sich erst bei der Reaktion bildet. Dies wird immer dann eintreten, wenn unter den Produkten der chemischen Umsetzung sich ein Stoff befindet, der seinerseits auf den Ablauf der Reaktion katalytisch einzuwirken vermag. Mit dieser Erscheinung der Autokatalyse steht die für organische Stoffe so wichtige Autoxydation in engster Beziehung. Näheres über die Art dieser Reaktionen lässt sich jedoch zur Zeit kaum mit einiger Sicherheit aussagen; nur so viel darf wohl als feststehend betrachtet werden, dass die Erklärung der diesem dunkelsten aller katalytischen Gebiete angehörigen Vorgänge keine einheitliche sein wird.

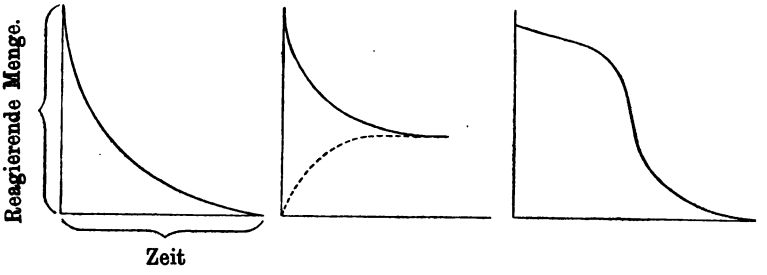
Das wichtigste Mittel, welches zum Studium der katalytischen Vorgänge zur Verfügung steht, ist die zeitlich quantitative Verfolgung der zu untersuchenden Reaktion. Sie vermag uns Aufschluss darüber zu geben, ob eine Katalyse vorliegt, ob sie in reiner Form in die Erscheinung tritt, und welcher Natur der Gesamtvorgang ist.

Die den wichtigsten Typen entsprechenden Reaktionskurven sind die umstehenden:

Digitized by Google

Typische Kurven für katalytische Vorgänge.

a) Irreversibler Prozess. b) Reversibler Prozess. c) Autokatalyse.



NB. Die jeweilige Geschwindigkeit entspricht dem Grade der Steilheit des Kurventeiles.

Die Kurven a und b geben die beiden Hauptarten allen chemischen Geschehens wieder; bei dem irreversiblen wie bei dem reversiblen Vorgang ist, wie ersichtlich, die Art des Ablaufs der Reaktion nicht durch die Katalyse verändert. Die graphische Darstellung zeigt, dass bei beiden die Reaktionsgeschwindigkeit, d. h. die in der Zeiteinheit umgesetzte Menge in stetigem Abnehmen begriffen ist; bei a erreicht die Reaktion ihr Ende, wenn die reagierende Masse gleich Null geworden ist; bei b tritt in irgend einem Punkte des Verlaufes das „wahre Gleichgewicht" auf, das, wie die gestrichelte Linie andeuten möge, auch von der anderen Seite, von den Reaktionsprodukten als Ausgangsmaterial aus erreichbar sein muss. Das dritte Schema zeigt den Verlauf eines autokatalytischen Vorganges: Zunächst verläuft eine derartige Reaktion — noch ohne Katalysator — langsam, sodann aber tritt, dem „Buckel" der Kurve entsprechend, mit der Bildung des Katalysators schnell zunehmend, die Beschleunigung ein, welche schliesslich bei weiterer Abnahme der reagierenden Menge in die allen Kurven gemeinsame Endverlangsamung ausläuft.

Mit der Einordnung in eines dieser (oder anderer) Schemata ist aber die Bedeutung der zeitlich quantitativen Messung des Reaktionsverlaufes nicht erschöpft. Vielmehr kommt jeder einzelnen Reaktion eine durch den Grad oder die Art ihrer Krümmungen scharf charakterisierbare Kurve zu. Auch diese feineren Unterschiede, deren Erkennung nur mit Hilfe mathematischer Formulierung[1]) möglich

1) Es sei bemerkt, dass in der hier gegebenen Darstellung mit Fleiss der Versuch gemacht ist, unter Weglassung der uns Medizinern fremden und daher störenden mathematischen Einkleidung die für unsere Wissenschaft wesentlichen Ergebnisse betreffs der Katalyse wiederzugeben. An sich sind die

Digitized by Google

ist, werden an und für sich durch die Zufügung eines Katalysators nicht verändert. Für den Fall aber, dass der Katalysator Nebenwirkungen ausübt, dass z. B. der Katalysator in einer Zwischenstufe der Reaktion eine vorübergehende chemische Bindung erfährt, können sich gegenüber dem Verlauf der unbeeinflussten Reaktion Abweichungen zeigen. Gerade dieser Umstand ist es, der diese Untersuchungsart so ausserordentlich wichtig macht und ihr dazu verholfen hat, die bisherigen Resultate auf die ihnen eigene sichere Basis zu stellen.

Neben der „homogenen Katalyse", welche bisher ihre Besprechung gefunden hat, ist wegen der Art der im menschlichen Körper vorliegenden Verhältnisse die „heterogene Katalyse" für die Zustände fest-flüssig von grosser Bedeutung. Hierunter ist die katalytische Beeinflussung zu verstehen, welche ein fester Körper auf Flüssigkeitsreaktionen, speziell auf in wässeriger Lösung sich abspielende chemische Vorgänge auszuüben vermag. Nach Bredig kann man sodann weiter scheiden in makroheterogene Katalysen, d. h. Vorgangsbeschleunigungen durch im gewöhnlichen Sinne als feste Körper bezeichnete Stoffteile, und mikroheterogene Katalysen, zu denen die durch kolloidale Substanzen ausgeübten Wirkungen gehören. Diese letzte Gruppe ist biologisch zweifellos die wichtigere, vielleicht sogar die wichtigste aller Arten der Katalyse. Was an allgemeinen Regeln oben für das homogene System entwickelt wurde, ist in ähnlicher Weise für die heterogene Katalyse gültig. Auch hier besteht innerhalb gewisser Grenzen eine Proportionalitätsbeziehung zwischen der Menge des Katalysators und der Grösse seiner Wirkung; nur kann dieselbe sich nicht auf seine Masse beziehen, es muss vielmehr in der Porportionalitätsziffer, wie es durch Zufügung eines Faktors geschehen kann, die Grösse seiner Oberfläche zum Ausdruck kommen. Auch für diese Art der Katalyse ist der Unterschied einer reversiblen und irreversiblen Reaktion ein absoluter; auch für sie gilt die Konstanz des Gleichgewichtes und die Umkehrbarkeit der Beschleunigung. Als ein wesentlicher Unterschied ergibt sich aber, dass hier stets die Komplikation der Oberflächenwirkung mit allen ihren möglichen Störungen vorhanden ist. Schon für „feste" Körper, seien es nun

Schwierigkeiten, welche die auf diesem Gebiet üblichen Formulierungen bieten, keine so grossen, dass es nach einiger Uebung nicht gelingt, sich mit ihnen abzufinden. Da ihnen aber für die vorliegende Arbeit keine besondere Bedeutung zukam, hielt ich es für angemessen, ihre Umgehung zu versuchen.

Digitized by Google

grössere Metallstücke oder Metallstaub oder auch „Metallmohre", gilt es, die Oberflächenadsorption, die durch diese bedingte Konzentrationsänderung und Diffusionswirkung sowie die elektrische Ladung zu berücksichtigen. Nimmt man aber kolloide Substanzen zu Katalysatoren, so kommt zu all diesen Momenten noch als weitere Störungsmöglichkeit die diesen Gebilden in so hohem Masse eigene Veränderlichkeit nach Grösse und Art ihrer Oberfläche, mithin eine weitere Summe von Erscheinungen, deren Studium schon jetzt in seinen Anfängen ein eigenes Spezialgebiet ausmacht.

Trotz des Bestehens all dieser Störungsmöglichkeiten, deren jede einzeln bereits zu einer Abänderung des Reaktionsverlaufes die Veranlassung sein kann, lehrt aber die Erfahrung, dass bei sorgfältiger Einhaltung möglichst einfacher, gleichartiger Bedingungen konstante regelmässig reproduzierbare Resultate erhalten werden. Unter besonders geeigneten Umständen gelingt es sogar, auch hier die katalytische Beschleunigung in ihrer reinen Form zur Beobachtung zu erhalten. In besonders schöner Weise ist dies von Bredig[1]) bei der H_2O_2-Katalyse gezeigt worden, bei der mit und ohne Katalysator (kolloidales Platin) der Reaktionsverlauf (irreversibel) derselben Kurvenart angehörte, ja sogar, abgesehen von der veränderten Geschwindigkeitskonstante, der gleichen mathematischen Formulierung entsprach.

Da aber die nähere Besprechung dieser Bredigschen Versuche, welche unmittelbar in das Gebiet der Biologie überleiten, dem nächsten Abschnitt vorbehalten ist, möchte ich hiermit die allgemeine Uebersicht über die Lehre von der Katalyse schliessen. Zwar hat

---

1) Bredig, Anorg. Fermente 1901. Cf. auch Zeitschr. f. physik. Chem. 31, 281—292. Es konnte nachgewiesen werden, dass auch unter der Einwirkung des Platinsols die Reaktion nach der für irreversible monomolekulare Vorgänge charakteristischen Gleichung $\frac{dx}{dt} = K \cdot (a-x)$ verlief. Nur die Konstante (K), welche die Reaktionsgeschwindigkeit angibt, hatte sich geändert. Trotz dieser sich zahlenmässig ergebenden Uebereinstimmung der quantitativ-zeitlichen Verhältnisse kann es — und dies ist bezeichnend für die Schwierigkeiten, welche der Uebergang von der homogenen zur heterogenen Phase mit sich bringt — nichts weniger denn als sicher gelten, dass auch bei den Versuchen der Platinsolkatalyse das Massenwirkungsgesetz für die Art des Ablaufes allein bestimmend gewesen ist. Nach Nernst ist es vielmehr möglich, dass die chemische Umsetzung an der Oberfläche des Metalls so gut wie momentan vor sich geht und dass das, was als Geschwindigkeit der Reaktion gemessen wurde, einer Diffusionsgeschwindigkeit (die nach den angestellten Berechnungen zu dem gleichen Resultat führen könnte) entspricht.

Digitized by Google

nur ein kleiner Bruchteil des zur Zeit vorliegenden Beobachtungsmaterials in dieser Darstellung Platz finden können, aber immerhin lässt auch er schon erkennen, dass ganz allgemein in den Katalysatoren Mittel gegeben sind, durch welche man unter Umständen die Geschwindigkeit chemischer Reaktionen einem bestimmten Bedürfnis entsprechend zu steigern vermag.

Immer aber kann es sich nur um Reaktionen handeln, deren Eintritt mit einer Abnahme der freien Energie des reagierenden Systems verbunden ist. Der umgekehrte Vorgang ist ausgeschlossen, da er nur durch Arbeitsleistung erreicht werden kann, eine solche jedoch in der einfachen Anwesenheit des Katalysators nicht gegeben ist. Sinkt aber ein chemisches System von einer höheren Stufe seines Potentials zu einer niederen herab, so besteht zwischen der Grösse des Energieabfalls und der Geschwindigkeit, mit welcher dieser erfolgt, keine innere Beziehung: Mag sie langsam oder schnell vor sich gehen, die Summe der freiwerdenden Kräfte ist eine und dieselbe. Noch ein weiteres folgt aus der Energetik. Ein Katalysator kann nicht imstande sein, Vorgänge hervorzurufen, die nicht auch für sich freiwillig, wenn auch nur mit sehr geringer Geschwindigkeit erfolgen könnten. Zwar scheint zunächst in einzelnen Fällen die Beobachtung das Gegenteil zu ergeben, z. B. für die Vereinigung des Sauerstoffes und des Wasserstoffes, welche bei gewöhnlicher Temperatur nicht beobachtet wird, trotzdem aber unter der Einwirkung des Platinmohrs als Katalysator mit explosionsartiger Heftigkeit vor sich geht. Aber auch für derartige Fälle hat es sich zeigen lassen, dass es sich beim Zusatz des Katalysators nicht um eine neue Reaktion handelt, dass vielmehr auch ohne ihn der gleiche Vorgang in einem ganz geringen Grade vor sich geht.

Eine allgemeine Erklärung dieser eigenartigen Erscheinung der Katalyse zu geben, ist zur Zeit nicht möglich. Nur für eine Gruppe dieser Vorgänge ist es gelungen, sie durch Auffindung sehr labiler Zwischenstufen dem Verständnis näher zu bringen. Man pflegt diese Art der Katalysen daher zumeist von dem eigentlichen Gebiet getrennt zu behandeln und sie als „Uebertragungskatalyse“ (Ostwald) den anderen gegenüber zu stellen. Sie sind dadurch charakterisiert, dass die Anwesenheit des Katalysators zur Bildung einer Zwischenverbindung, aus welcher heraus das Endprodukt der Reaktion leichter zu entstehen vermag, die Veranlassung wird. Die Substanz K möge als Katalysator bei der Oxydierung der Substanz A dienen; entspricht der Vorgang einer Uebertragungskatalyse, so

Digitized by Google

bildet sich zunächst die unbeständige Verbindung K_2O, KO, KO_2 oder eine sonstige labile Oxydationsstufe des Katalysators, diese zerfällt sodann eben wegen ihrer Unbeständigkeit sofort wieder in die ursprüngliche Form K, wobei der durch diesen Zerfall frei gewordene „aktivierte" Sauerstoff die Substanz A zu AO oxydiert. Eine diesem Schema entsprechende Erklärung wird nun für eine sehr grosse Zahl katalytischer Reaktionen als wahrscheinlich angenommen. Für einige wenige Fälle hat diese Art des Zustandekommens der Katalyse durch die quantitativ zeitliche Verfolgung des Reaktionsverlaufes bewiesen werden können; für die überwiegend grosse Mehrzahl aller jener Reaktionen, welche gewöhnlich diesem Gebiet eingeordnet werden, steht aber der Nachweis noch aus. Denn es genügt nach Ostwald zum Beweis jener Erklärung nicht die theoretische Möglichkeit einer intermediären Reaktion, auch nicht die Auffindung eines als Zwischenkörper anzusprechenden Stoffes: es muss vielmehr durch Messung festgestellt sein, dass die Summe der den vermuteten Teilreaktionen zukommenden Ablaufszeiten kleiner ist als die Zeit, welche die direkte Reaktion benötigt. Wie unsicher auf diesem Gebiet in einem speziellen Fall Analogieschlüsse sein können, zeigt die Untersuchung der katalytischen Beschleunigung der Reaktion $2JH + H_2O_2 = 2H_2O + J_2$ durch Säuren [1]). Als solche wurden verwandt: Essigsäure, Ameisensäure, Schwefelsäure, Salzsäure. Bei allen diesen handelte es sich, da der Reaktionsablauf durchaus dem gleichen Zeitgesetz gehorchte wie die unbeeinflusste Reaktion, um eine in dem Ostwaldschen Sinne rein katalytische Beeinflussung durch die H-Ionen. Als aber die Molybdansäure als Katalysator zur Verwendung kam, fand sich der Reaktionsverlauf geändert; die jetzt zur Beobachtung gelangende Verlaufskurve entsprach einem Vorgang, der über eine Zwischenreaktion, in diesem Fall vermutlich die Permolybdansäure, verlief.

Vor der Hand besteht daher in der Abgrenzung des Umfanges des Gebiets der Uebertragungskatalysen eine grosse Unsicherheit. Allem Anscheine nach sind die Grenzen sehr weite. Aber selbst nach der Ansicht ihrer Vertreter dürfte diese Art der „Erklärung" kaum jemals das ganze Gebiet der Katalyse umfassen.

Vor allem wird das Grundproblem der Reaktionskinetik, die Frage, aus welcher Ursache der zeitliche Ablauf eines chemischen Vorganges nicht proportional der treibenden Kraft, nicht proportional dem che-

1) Zeitschr. f. physik. Chemie. 27, 513.

Digitized by Google

mischen Potentialgefälle vor sich geht, nicht berührt. Die Zurückführung der Katalyse auf eine durch den Katalysator vermittelte Zwischenreaktion, so wichtig und so interessant sie auch an sich ist, hat für diese Frage nur den Wert einer empirischen Feststellung, welche besagt, dass bei einer Reaktion das Potential auf einem bestimmten Umwege schneller absinkt als vermittelst des sonst eintretenden Vorganges. Ueber die Momente, welche die Geschwindigkeit des Ausgleiches zwischen chemischen Kräften beeinflussen, gibt diese „Erklärung" keine Auskunft. Und doch muss als sicher gelten, dass die ganze Frage der Katalyse erst zusammen mit der gesetzmässigen Festlegung aller für den zeitlichen Ablauf der chemischen Reaktionen massgebenden Faktoren, die zur Zeit noch so gut wie unbekannt sind, ihren Abschluss finden kann.

Will man sich die Momente, welche einen langsamen Reaktionsverlauf bedingen, unter dem Bilde eines Widerstands vorstellen, so kann man mit Nernst[1]) und anderen die Reaktionsgeschwindigkeit $g = \frac{\text{Chemische Energie}}{\text{Widerstand}}$ formulieren. Wenn auch mit dem Begriff des „Widerstands" an sich nichts gewonnen ist, so zeigt doch diese Definition sehr deutlich, dass die Erscheinungen der positiven Katalyse, welche nicht in einer Veränderung der chemischen Energie beruhen, vielmehr als Beeinflussungen der die Reaktion hemmenden Widerstände zu betrachten sind, einem Gebiet angehören, auf dem der Forschung noch so gut wie alle Grundlagen fehlen. Es kann daher die Unsicherheit, die den Deutungsversuchen der Katalyse zur Zeit anhaftet, nur als die notwendige Folge der hier bestehenden Lücke erscheinen. Mit der hierdurch geforderten Reserve sei aber darauf verwiesen, dass für die Erklärung jener Reaktionsbeschleunigungen neben der rein chemischen Auffassung der Zwischenreaktionen vor allem noch die Zustandsbeeinflussungen durch das umgebende Medium, ferner die elektrochemischen Verhältnisse und bei heterogenen Systemen in hohem Masse die Oberflächenwirkungen in der grossen Mannigfaltigkeit ihrer Aeusserungsformen zu berücksichtigen sind. Dieser vielseitigen Beeinflussungsmöglichkeit entspricht es, wenn man aus praktischen Gründen neben der „Uebertragungskatalyse" noch „Mediumkatalysen", „Elektrizitätskatalysen"[2])

1) cf. Nernst, Theoretische Chemie 1903. p. 558.

2) Vergleiche auch die Beobachtungen, welche ich bei der Katalyse der Metalle für die Reaktionen zwischen Guajactinktur resp. Naphthol und Terpentinöl, resp. H_2O_2 über das Auftreten von elektrostatischen Ladungen ge-

Digitized by Google

und „Adsorptionskatalysen“ zu unterscheiden anfängt. Nicht aber sind unter diesen Begriffen eigentliche Klassifizierungen der Erscheinungsarten zu verstehen; solche jetzt aufzustellen, hiesse nach Ostwald der beginnenden Entwicklung dieses Gebiets die Wege sperren.

---

macht habe. cf. „Die elektro-katalytische Kraft der Metalle.“ Leipzig 1904. Ferner „Ueber die Metall- und Jodionenkatalyse“. Zeitschr. f. experiment. Pathologie und Therapie 1905. p. 608. cf. auch Herz, Die Lehre von der Reaktionsbeschleunigung durch Fremdstoffe (Katalyse). Stuttgart 1906. p. 36.

Digitized by Google

B. Ueber die Beziehungen der Katalyse zur Fermentwirkung und über katalytische Studien zur Intraorganoxydation.

Bereits mit dem ersten Auftauchen der katalytischen Beobachtungen sind Vermutungen über den Zusammenhang dieser Erscheinungen mit den Fermentprozessen ausgesprochen worden. Schon Thénard (1818) untersuchte nicht nur Platin und andere anorganische Stoffe bezüglich ihres Einflusses auf H_2O_2, schon er entdeckte, dass dem Blutfibrin die gleiche Wirkung zukam. Wie weit später von Berzelius, namentlich aber von Schönbein die Analogien zwischen der Platinkatalyse und der Fermentwirkung gezogen wurden, hat bereits oben seine Erwähnung gefunden. Zugleich wurde aber darauf hingewiesen, dass die unter Liebigs Einfluss erfolgende Misskreditierung dieser Ideen eine notwendige Folge ihrer mangelhaften wissenschaftlichen Fundierung war. Jetzt aber, wo die physikalische Chemie dem Begriff der Katalyse eine scharf umgrenzte, theoriefreie Definition gegeben und sie in ihren hauptsächlichsten Erscheinungsformen durch Auffindung des Gesetzmässigen festgelegt hat, ist das Rüstzeug, mit dem die Frage der Beziehungen zwischen Katalyse und Fermentwirkung angefasst werden kann, in sehr erheblichem Grade gewachsen.

Für die Stellung, welche die Physiko-Chemiker im allgemeinen zu dieser Frage einnehmen, ist es bezeichnend, dass in den meisten ihrer Arbeiten[1]) die katalytischen und die enzymatischen Prozesse ohne wesentlichen Unterschied behandelt werden. Nach Ostwald soll jedoch mit dieser Einreihung der Fermentwirkungen unter den allgemeinen Begriff der Katalyse nicht mehr ausgesagt sein, als dass

1) Vergleiche: Bodenstein, Katalyse und Katalysatoren. Chemiker-Zeitung 1902. 26, Nr. 91. Bodländer, Ueber langsame Verbrennung 1899. (Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge) ab p. 427. Bredig, Anorganische Fermente 1901. Leipzig. Cohen, Vorträge für Aerzte über physikalische Chemie 1901. Ostwald, Ueber Katalyse, Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte. Hamburg 1901. I, 184. vant Hoff, Acht Vorträge über physikalische Chemie 1902.

Digitized by Google

auch die Fermente Stoffe sind, die, ohne in den Endprodukten einer chemischen Reaktion zu erscheinen, die Geschwindigkeit des Ablaufs verändern (Definition der Katalyse p. 6). Ueber das Zustandekommen dieser Prozesse, speziell über eine etwaige Verwandtschaft hinsichtlich der Wirkung oder der Natur der Fermente und der Katalysatoren ist hiermit keine Entscheidung vorweggenommen. Es ist dieses eine Art der Auffassung, die auch bereits von physiologischer Seite, unter anderen von Höber[1]) und Hamburger[2]) akzeptiert worden ist und ebenfalls bei Oppenheimer[3]) in seinem ausgezeichneten Sammelwerke „Die Fermente und ihre Wirkungen" wiederkehrt. Der Vorteil dieser so allgemein gehaltenen Definierung erweist sich für biologische Zwecke besonders dadurch, dass sie eine vorurteilsfreie Prüfung auf ev. vorhandene Beziehungen zwischen diesen beiden Gruppen von Vorgängen ermöglicht.

Bevor ich auf die Darlegung dieser Verhältnisse eingehe, möchte ich eine Betrachtung Ostwalds[4]) einfügen, die sich auf die verschiedenen Möglichkeiten zur Geschwindigkeitsregulierung chemischer Vorgänge bezieht. „Stellen wir die grundsätzliche Frage, was das physiko-chemische Kennzeichen der Lebenserscheinungen ist, so wird die Antwort sein: Eine selbsttätig geregelte Beschaffung und Verwendung der chemischen Energie für die Betätigung, Erhaltung und Vermehrung des Lebewesens. Nun haben wir drei verschiedene Mittel, die chemische Reaktionsgeschwindigkeit zu beeinflussen: Die Temperatur, die Konzentration und die Katalyse. Von diesen dreien ist die erste für den Organismus nicht beliebig einstellbar; ja wir sehen, dass die höheren Tiere, denen besonders verwickelte und fein geregelte Leistungen obliegen, sich von diesem Einflusse ganz frei machen, indem sie thermostatische Vorrichtungen ausbilden, mittelst deren sie ihre Körpertemperatur innerhalb enger Grenzen konstant erhalten können. Die Konzentrationen sind vielfach durch die Löslichkeit der Stoffe begrenzt; es bleibt als überall anwendbares Mittel zur Regelung der Reaktionsgeschwindigkeiten nur noch die Anwendung von Katalysatoren übrig, welche allerdings die Aufgabe mit idealer Vollkommenheit zu lösen gestatten."

---

1) Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe 1902.

2) Hamburger, l. c.

3) Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. II. Aufl. 1903 p. 13—17, 46.

4) Ostwald, Ueber Katalyse. Verh. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte. 1901. Hamburg. I. p. 199.

Digitized by Google

Durch diese Ueberlegungen war der physikalisch-chemischen Forschung zugleich eine bestimmte Aufgabe gestellt; es galt zu prüfen, ob und wieweit die vom Körper für jene regulatorische Arbeit gebildeten Enzyme und die von ihnen bewirkten Vorgänge Beziehungen zu den gewöhnlichen Katalysatoren und deren Wirkungen zeigten. Es ist diese auf dem Grenzgebiet zwischen der physikalischen Chemie und den biologischen Wissenschaften gelegene Frage von beiden Lagern aus in Angriff genommen worden und hat im allgemeinen zur Aufdeckung weitgehender Uebereinstimmungen geführt.

Bei einer Reihe von Vorgängen, die im Organismus unter der Einwirkung von Enzymen erfolgen, sind anorganische Katalysatoren aufgefunden worden, mit Hilfe deren sich die der Enzymwirkung entsprechende Reaktion gleichfalls erzielen lässt. Vor allem sei hier an die Inversion des Rohrzuckers, physiologisch die Funktion des Invertins, erinnert: Sie erfolgt, wie Wilhelmy[1]), Ostwald[2]) und auch Hoffmann[3]) feststellten, gleichfalls unter der katalytischen Wirkung der H-Ionen. Aehnliches gilt für die „diastatische Spaltung" der Stärke (ebenfalls durch H-Ionen) und einige andere Enzymreaktionen des Kohlehydratstoffwechsels (s. unten). Ferner hat Neilson[4]) in dem Laboratorium von J. Loeb in einer neueren Arbeit den anscheinend überzeugenden Nachweis erbracht, dass die hydrolytischen wie synthetischen Wirkungen der Lipase auf Aethylbutyrat sich durch Platinmohr reproduzieren lassen. Auch die Wirkung der Oxydasen lässt sich, wie bereits Thénard und Schönbein bekannt war, durch anorganisehe Katalysatoren verschiedener Art (s. unten) nachahmen. Wenn auch in den Einzelheiten die genaue Vergleichung des Ablaufes einer Enzymreaktion mit demjenigen der entsprechenden Katalyse manche Unterschiede hat erkennen, wenn auch speziell der Verlauf eines Enzymprozesses sich zumeist nicht der mathematischen Formulierung hat einfügen lassen, welche den katalytischen Parallelvorgang charakterisiert[5]), so ist doch die Analogie der beiden Prozesse eine auffallend grosse[6]). Wie

---

1) Poggend. Annal, 81. 413 u. 494.

2) Zeitschr. f. physikal. Chem. 3, 170, 241, 369.

3) Centralbl. f. klin. Medic. 10, 793.

4) Americ. Journ. of Physiol. 10, 191.

5) cf. Henri, Lois générales de l'action des diastases. Thèses. Paris 1903.

6) cf. H. Euler, Katalyse durch Fermente, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45, 420—447.

Digitized by Google

auch Hamburger[1]) betont, ist die ältere namentlich von Duclaux[2]) vertretene Ansicht, dass die Gesetze der physikalischen Chemie auf Enzymwirkungen nicht anwendbar sind, wenigstens für die von Henri[3]), Herzog[4]) und Senter[5]) näher untersuchten Reaktionen (Saccharose-Invertase, Salicin-Emulsin, Hämase-H_2O_2 und andere) nicht mehr aufrecht zu erhalten." Die Zusammengehörigkeit von Enzymen und Katalysatoren ergibt sich insbesondere aus den Beobachtungen über die Eigenarten des Ablaufes der beiden Vorgangsarten.

Falls die Analogie eine tiefergehende war, musste das Gesetz der Umkehrbarkeit der Katalyse auch für die reversiblen enzymatischen Vorgänge Gültigkeit besitzen. Dies ist nun, wie die Untersuchungen der letzten Jahre an verschiedenen Beispielen bewiesen haben, der Fall. Der erste, der die Umkehrbarkeit einer Enzymreaktion nachwies, war Croft Hill[6]). Es gelang ihm zu zeigen, dass die Hefemaltase, welche die Maltose in Traubenzucker zerlegt, auch umgekehrt imstande ist, aus dem Traubenzucker die Maltose (Isomaltose) zu regenerieren. Der interessanteste dieser Befunde ist die Umkehrbarkeit der Lipasewirkung. Kastle und Loevenhart[7]) und später Hanriot[8]) untersuchten die Reaktion Buttersäure-Aethylester $\rightleftarrows$ Buttersäure + Aethylalkohol und konnten feststellen, dass diese Reaktion nicht nur im Sinne der Fettspaltung, sondern auch der Fettsynthese durch die aus einem Pankreasauszug gewonnene Lipase bewirkt wurde. In einer erst in diesem Jahr abgeschlossenen Arbeit von Bodenstein und Dietz[9]) ist diese Untersuchung einer eingehenden Nachprüfung unterzogen worden; die früheren Resultate wurden bestätigt gefunden, und es zeigte sich ferner, dass jene Lipasereaktionen in weitgehender Weise den allgemeinen reaktionskinetischen Gesetzen entsprachen.

In ähnlich hohem Masse zeigt sich die Verwandtschaft der kata-

1) Hamburger, l. c. III, p. 91 u. 93.

2) Duclaux, Traité de Microbiologie. Paris. 1899.

3) cf. Henri, Lois générales de l'action des diastases. Thèses. Paris 1903.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 416.

5) Zeitschr. f. physik. Chem. 44, 257; 51, 673.

6) Journ. of chem. Soc. 73. 634.

7) Americ. chem. Journ. 24. 491.

8) Compt. rend. 132, 212.

9) Vorgetragen auf der Versammlung der Bunsengesellschaft zu Dresden 1906. Ref. in Zeitschr. f. Elektrochemie. 1906.

Digitized by Google

lytischen und enzymatischen Vorgänge an den ihnen beiden in durchaus ähnlicher Weise eigenen Zuständen von „falschem Gleichgewicht". An einem Beispiel seien kurz die hier in Betracht kommenden Momente erläutert: Es ist eine bekannte Beobachtung, dass manche Enzymwirkungen, wie u. a. diejenige des Emulsins auf Amygdalin, trotz des anfänglichen glatten Ganges der Reaktion zu einer Zeit Halt machen, wo die chemische Umlagerung, im Falle der Amygdalinzersetzung dessen Spaltung noch bei weitem nicht beendet ist. Tammann[1]) hat nun diese Frage vom Standpunkt der Reaktionskinetik aus untersucht. Er konnte zeigen, dass jenes Aufhören der Fermentwirkung dem Zustand eines „falschen Gleichgewichts" entsprach. Denn für diesen Stillstand der Fermentreaktion kommen die gleichen Momente in Betracht wie sie bei den „falschen Gleichgewichtszuständen" rein katalytischer Prozesse durch frühere Untersuchungen bekannt geworden waren. Es ergab sich, dass eine Temperaturerhöhung die Lage dieses scheinbaren Endzustandes verschob, dass eine Vermehrung der Enzymmenge die Zersetzung bis zu einer weiteren Stufe fortschreiten liess, dass das Ausäthern der Spaltprodukte das System durch erneute Ermöglichung der Zersetzung seiner wahren Gleichgewichtslage näher brachte, und dass derselbe Erfolg durch einfache Verdünnung der Lösung zu erreichen war, schliesslich dass ein beim Beginn der Reaktion gemachter Zusatz der Spaltprodukte einen noch mehr verfrühten Stillstand der Fermentreaktion zur Folge hatte.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint es mir nun, zu versuchen, das noch so dunkle Gebiet der Oxydasenlehre vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus einer sichtenden Bearbeitung zu unterziehen. Es ist dies ein Feld, auf dem sich zurzeit noch die verschiedenartigsten und widersprechendsten Ansichten kreuzen. Während die einen überhaupt die Existenz eigentlicher oxydationsvermittelnder Enzyme leugnen, und andere ihre biologische Bedeutung für nur gering anschlagen, findet sich eine nicht mehr kleine, anscheinend ständig steigende Zahl von Autoren, welche in den Oxydasen eins der verbreitetsten und wichtigsten Hilfsmittel erblicken, die dem Organismus zur Bewältigung seiner Stoffwechselaufgaben zur Verfügung stehen. So schreibt Hamburger in seiner schon erwähnten Ionenlehre (II p. 465): „Es unserliegt keinem Zweifel, dass die ausserordentliche Geschwindigkeit, mit welcher, bei einer

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 3. 25. Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 271.

Digitized by Google

relativ niedrigen Temperatur, Substanzen im Tractus intestinalis umgesetzt und in den Geweben oxydiert werden, katalytischen Beschleunigungen zuzuschreiben ist". In ähnlicher Weise fasst auch Oppenheimer seine Ansicht über die Oxydasen zusammen[1]): „Nach Untersuchungen, die zum grossen Teil in die letzten Jahre fallen, aber doch im wesentlichen auf den klassischen Arbeiten Schönbeins beruhen, spielen sauerstoffübertragende oxydative Fermente, Oxydasen, eine grosse Rolle in der Natur. Sie scheinen ähnlich wie die hydrolytischen Fermente eine wichtige Funktion im Stoffwechsel der Lebewesen zu erfüllen."

Schon lange ist es als eine auffallende Tatsache bekannt gewesen, dass der Organismus zu Oxydationsleistungen befähigt ist, die bei der dem Körper zukommenden Temperatur von ca. 40° im Experiment nur mit Zuhilfenahme von energisch wirkenden Reagentien, ja zum Teil selbst dann nicht einmal erreichbar sind. M. Traube[2]) war der erste, der zur Erklärung dieser Erscheinungen den Begriff des Oxydationsferments einführte. „Es gibt Fermente, die die Fähigkeit besitzen, freien Sauerstoff aufzunehmen und ihn auf andere passive Körper zu übertragen, bezw. deren Oxydation zu veranlassen." Die ersten erfolgreichen Untersuchungen zur Isolierung derselben aus dem tierischen Gewebe sind auf die Anregung Schmiedebergs von Jaquet[3]) ausgeführt worden. Dieser Autor fand, dass die Eigenschaft mancher Organe, dysoxydable Stoffe wie Benzaldehyd und ähnliche zu oxydieren, auch in den aus ihnen zu erhaltenden zellfreien Organextrakten erhalten blieb. Der wirksame Stoff liess sich durch Alkohol fällen und nachträglich wieder lösen. Karbolsäure, Chinin sowie Gefrieren zerstörte seine Wirksamkeit nicht, wohl aber verlor er diese durch Siedehitze. „Diese Arbeit brachte also den Nachweis einer löslichen Oxydase und wurde eine sichere Grundlage für die Untersuchungen der letzten Jahre" (Jacoby)[4]). An der weiteren Ausarbeitung der sich hier bietenden Fragen sind vor allem Salkowski[5]), Abelous und Biarnès[6]),

1) Oppenheimer, l. c. p. 346.

2) M. Traube, D. chem. Theorie der Fermentwirkungen und der Chemismus der Respiration. 1878. Ges. Abh. Berlin 1878. p. 384.

3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakologie 29, 386.

4) Asher und Spiro, Ergebnisse der Physiol. 1902. I. 233. Virch. Arch. 157, 235. Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 135.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. VII. Centralbl. med. Wissens 1894. 913. Virch. Arch. 147, 1.

6) Arch. de physiol. 1895. 239. Soc. Biol. 48, 97 u. 262.

Digitized by Google

Jacoby[1]), Spitzer[2]) u. a. beteiligt. Sie haben gezeigt, dass in fast allen Organen Oxydasen vorhanden sind, die sich durch geeignete Methoden extrahieren lassen. Die chemische Konstitution der von diesen Autoren isolierten Substanzen ist allem Anschein nach eine sehr wechselnde, in keinem Falle aber näher bekannt. Man kann nur sagen, dass sie im allgemeinen eiweissartiger Natur sind, und dass es bisher nicht gelungen ist, den oxydativ-fermentartig wirkenden Bestandteil in seiner Reinheit zu isolieren. Immerhin aber kann nach dem Gesamtergebnis dieser Untersuchungen der Fermentcharakter dieser Substanzen nicht mehr in Frage gezogen werden. Denn es ist mit Sicherheit festgestellt worden:

1. dass es zellfreie Organextrakte sind, gewonnen nach einem den sonstigen Fermentisolierungen analogen Verfahren (Jaquet, Salkowski u. s. w.);

2. dass ihnen eine fermentartige Wirkung zukommt, insofern als sie, ohne selbst bei dem Prozess verbraucht zu werden (Jacoby)[3]), so gut wie unbegrenzte Mengen Sauerstoff auf dysoxydable Substanzen übertragen;

3. dass sie bei niedriger Temperatur nach ihrer Gewinnung aus den Organen einige Zeit haltbar sind, dass sie Zellgifte, wie Karbolsäure, Chinin etc. vertragen, aber durch Spuren Blausäure ebenso wie andere Fermente ihre Wirksamkeit verlieren (Jaquet);

4. dass sie durch Siedehitze zerstörbar sind, während Gefrieren ihre Wirkung nicht aufhebt (Jaquet).

Auch vom physikalisch-chemischen Standpunkte aus entsprechen sie durchaus den Anforderungen, welche der Begriff des Ferments reaktionskinetisch bedingt. Insbesondere kommen von diesen Gesichtspunkten aus noch die folgenden Momente dazu, um die fermentative Natur dieser Stoffe zu stützen:

1. Die Geschwindigkeit der von ihnen vermittelten Sauerstoffübertragungsreaktion ist, obwohl die Substanz selbst nicht verbraucht wird, proportional der jeweiligen Fermentmenge, wie Medwedew[4]) an dem Beispiel der „Leberaldehydase“ schon 1896 hat feststellen können.

2. Die Beschaffenheit des Mediums, in dem sich der Vorgang

1) Asher u. Spiro, Ergebnisse der Physiol. 1902. I. 233. Virch. Arch. 157, 235. Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 135.

2) Pflügers Arch. 60, 303; 67, 615; 76, 192.

3) Virch. Arch. 157, 235. Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 135.

4) Pflügers Archiv 65, 249.

Digitized by Google

abspielt, ist von einschneidender Bedeutung. Sehr kleine OH-Ionenkonzentration befördert die Oxydationsvermittlung, Erhöhung der Alkaleszenz wirkt aber schnell zunehmend hemmend (Spitzer)[1].

3. Es ist ebenso wie bei anderen Fermentprozessen auch hier das Auftreten von „falschen Gleichgewichten" beobachtet: Die Oxydation des Salicylaldehyds durch das Oxydationsferment der Leber (Aldehydase Salkowski) macht, wie ebenfalls Medwedew[2] beobachtete, frühzeitig Halt, weil die sich bildende Säure das Ferment schädigt; wird aber durch einen Zusatz von etwas Natriumcarbonat die Lösung wieder alkalisch gemacht, so nimmt auch die Oxydation vermittelst des Fermentes wiederum ihren Fortgang.

Zudem scheint die Wirksamkeit der von den verschiedensten Autoren aufgefundenen Oxydationsfermente zum Teil eine spezifische zu sein, d. h. sie beschränkt sich bei einer und derselben als Oxydase isolierten Substanz auf bestimmte, eng umschriebene Gruppen von Stoffen: Die „Aldehydasen" z. B. (Salkowski u. a.) wirken nur auf die Gruppe der Aldehyde und verwandter Stoffe (Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Formaldehyd, Methylalkohol und ähnlichen) oder die „Globulinoxydasen" auf die Guajactinktur und einige andere Stoffe, nicht aber auf Salicylaldehyd[3]. Vergleichende Messungen betreffs des Oxydasengehaltes der einzelnen Organe, welche von verschiedenen Autoren mit verschiedenen Methoden vorgenommen wurden, haben in verhältnismässig befriedigender Uebereinstimmung eine Art Skala des Oxydationsvermögens der Gewebe ergeben. So fand Salkowski, der die Oxydationsgeschwindigkeit des Salicylaldehyds zu Salicylsäure als Mass für die Oxydasenwirkung der Organextrakte anwandte, die Reihenfolge: Leber, Milz, Niere, Pankreas, Muskeln, wo der Leber die grösste, den Muskeln die geringste Fermentwirkung zukam. Abelous und Biarnès, welche neben der obigen Aldehydprobe noch durch Verwendung des Indophenols als Oxydationsstoff eine Farbkontrolle benutzten, erhielten die Skala: Milz, Leber, Lunge, Schilddrüse, Niere, Thymus, Muskeln, Gehirn, Pankreas. Spitzer, dessen Arbeiten ich diese Zusammenstellung entnehme, verglich die einzelnen Organextrakte nach ihrem Verhalten dem H_2O_2 gegenüber (katalytische Zersetzung in $H_2O + O$) und kam dabei zu folgender

---

1) Pflügers Archiv 74, 193.
2) Ibid. 65, 249.
3) Arch. d. physiol. 1895; 195, 239. Soc. Biol. 48, 97 u. 262.

Digitized by Google

Reihe: Blut [1]), Milz, Leber, Pankreas, Thymus, Gehirn, Muskeln, Eierstock, Eileiter.

Wenn auch auf diesem Gebiet in der Beurteiluug der Erscheinungen grösste Vorsicht geboten ist, und vorerst die Fragen, ob die als Oxydasen angesprochenen Substanzen einheitlicher Natur sind, ob ihnen als einem Ganzen die fermentartig oxydative Wirkung eigen ist, oder ob nur einigen ev. beigemengten, vielleicht sogar chemisch einfachen Bestandteilen die Wirksamkeit zukommt, noch durchaus offen bleiben müssen, so halte ich es doch andererseits nach dem bisher vorliegenden Material für gesichert, dass bei dem Zustandekommen der Intraorganoxydationen katalytisch-fermentative Wirkungen allgemein eine grosse Rolle spielen.

Während für die Oxydasen der Gewebe die Untersuchungen noch kaum über die ersten Anfänge hinausgekommen sind, scheint mir nach den Versuchsergebnissen der letzten Jahre für die Wirkung des Blutes eine gewisse Klärung der Verhältnisse bevorzustehen.

Dieser Fortschritt lässt sich meines Erachtens auf Grund der Erkenntnis gewinnen, dass die Reaktion der einfachen H_2O_2-Zersetzung und diejenige einer Sauerstoffübertragung aus superoxydartiger Quelle (z. B. H_2O_2 + Guajactinktur) wesentlich verschiedene Vorgänge sind. Es hat sich gezeigt, dass die einfache Zersetzung des H_2O_2 in $H_2O + O$ ein Vorgang ist, der an sich durchaus nicht notwendig zur Bläuung einer etwa vorhandenen Guajactinktur führt. Denn es lassen sich, wie J. Loeb [2]) zuerst in pflanzenbiologischen Untersuchungen nachgewiesen hat, enzymartige Substanzen gewinnen, welche sehr lebhaft das Wasserstoffsuperoxyd zersetzen, aber in einer Mischung von H_2O_2 und einem oxydablen Farbstoff (Guajac, Indigo u. s. w.) keine Farbveränderung hervorrufen. Die eingehende Verfolgung des hier zutage tretenden Unterschieds hat zu dem in der Pflanzenbiologie als gesichert anerkannten Ergebnis (Czapek, Wender) geführt, dass zweierlei getrennt isolierbare Enzyme existieren: eine Katalase, welche lediglich katalytisch H_2O_2 zersetzt, d. h. die Superoxyde einfach desoxydiert und eine Superoxydase, welche die Uebertragung des superoxydartig gebundenen

1) Da es sich bei der von Spitzer benutzten Messungsmethode nicht eigentlich um eine Oxydasenwirkung, sondern um eine Superoxydzerstörung (Katalasenwirkung! s. u.) handelt, so erklärt es sich, dass das Blut in dieser Skala trotz seiner geringen Oxydationsenergie die erste Stelle einnimmt.

2) Report 68, U.S. Depart of Agriculture 1901. cf. auch Wender, Enzymologische Studien I. Berlin 1904.

Digitized by Google

Sauerstoffes auf eine dritte Substanz vermittelt. Diese Unterscheidung hat auch für die Enzyme des Tierkörpers seine Bedeutung. So konnte u. a. Raudnitz[1]) für die Oxydasen der Milch feststellen, dass der das Wasserstoffsuperoxyd zersetzende Stoff von der die Guajacreaktion gebenden Substanz wesentlich verschieden ist. Ferner fand L. Liebermann[2]), dass Auszüge aus Gekrösefett (Schwein, Rind) zwar sehr energisch H_2O_2 zersetzten, aber keine Guajacbläuung zu liefern vermochten. In besonders deutlicher Weise tritt dieser Unterschied der beiden Reaktionen in den Versuchen Senters[3]) zutage. Das Verfahren, vermittelst dessen er die Isolierung des als reine „Katalase" wirkenden Enzyms aus Rinderblut erreichte, war wie folgt:

„Gleiche Volumina des Hämoglobin enthaltenden Filtrates (1 Vol. Blut und 10 Vol. kohlensaures Wasser) und 99% Alkohols werden gemischt, die Mischung wird schnell zentrifugiert und die Alkohol-Hämoglobinlösung vom entstehenden Niederschlag abgegossen. Der rotbraune Niederschlag wird dann zwei- oder dreimal mit einem Alkoholwassergemisch gewaschen, um das Hämoglobin vollkommen zu entfernen, dann wird er zunächst mit Filtrierpapier und darauf im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet, um den Alkohol vollkommen zu entfernen. Der getrocknete Niederschlag wird dann zu einem feinen Pulver zerrieben, mit Wasser gemischt und 1 oder 2 Tage in der Eiskiste stehen gelassen, um das Enzym vollkommen zu extrahieren. Darauf wird die Lösung vier- bis fünfmal durch gehärtetes Filtrierpapier filtriert, bis sie vollständig klar ist. Das Filtrat stellt dann eine ganz klare, schwach gelbliche Lösung dar, welche spektroskopisch keine Hämoglobinstreifen zeigt und starke katalytische Eigenschaften besitzt. Der oben erwähnte rotbraune Niederschlag bleibt ungelöst."

Die so gewonnene Substanz besass die folgenden Eigenschaften:

1. Geringe Mengen derselben waren imstande, mit grosser Energie fast unbegrenzte Quantitäten Wasserstoffsuperoxyd zu zersetzen, ohne dass bei dieser Wirkung die isolierte Substanz verbraucht wurde. War gleichzeitig Indigolösung oder Guajactinktur in der Lösung zugegen, so wurden diese Stoffe nicht verändert.

2. Die von anderen Enzymwirkungen her bekannten Ferment-

---

1) Centralbl. f. Physiol. 1898. 12, 790.
2) Pflügers Arch. 104, 203.
3) Zeitschr. f. physik. Chem. 44, 257; 51, 673.

Digitized by Google

gifte wie Blausäure hoben, schon in minimalen Mengen, die Wirksamkeit auf.

3. Bei 0° war die Substanz gut haltbar; durch Erhitzen auf 65° ging die Fähigkeit, H_2O_2 zu zersetzen, verloren.

4. Die Substanz zeigte bei der spektroskopischen Untersuchung keinen Streifen des Hämoglobins; auch liess die Aschenanalyse keine Spur von Eisen erkennen.

Es war somit gelungen, aus dem Blut eine reine Katalase („Hämase") zu isolieren, d. h. eine enzymartige Substanz, welche ohne eine „Sauerstoffübertragung" zu bewirken, sehr energisch H_2O_2 zersetzte. Senter konnte ferner bei seinen Versuchen zur Isolierung dieses Enzyms feststellen, dass die Eigenschaft der Sauerstoffübertragung denjenigen Anteilen des Bluts verblieb, welche mit dem Hämoglobin ausgefällt wurden. Während die als „Hämase" abgetrennten Anteile stürmisch das H_2O_2 zersetzten, dabei aber weder Indigo noch Guajac oxydierten, übte der Rest, der zur Hauptsache aus Hämoglobin zu bestehen schien, eine nur geringe zersetzende Wirkung auf H_2O_2 aus, bläute aber vermittelst des H_2O_2 intensiv Guajac und entfärbte energisch Indigo. P. u. L. Liebermann[1]) haben in einer jüngst erschienenen Arbeit diese Untersuchungen fortgesetzt und unter strenger Beobachtung jener Unterscheidung die alte Frage nach den sauerstoffübertragenden Bestandteilen des Blutes wieder aufgenommen. Diese Autoren konnten in Bestätigung und Vervollständigung jener Senterschen Befunde feststellen, dass die Funktion der Sauerstoffübertragung unabhängig von derjenigen der einfachen Superoxyddesoxydation ist und dass sie dem Hämoglobin selber zukommt. Denn reine Hämoglobinlösungen, welche Wasserstoffsuperoxyd nicht katalysierten, gaben in Gegenwart von superoxydhaltigem Terpentinöl oder H_2O_2 intensive Guajacreaktion. Die hiermit gegebene Scheidung der Enzyme des Bluts in eine Katalase (Hämase, Senter) und eine Superoxydase (Hämoglobin resp. Methämoglobin Liebermann) wird zusammenfassend durch folgende Befunde gestützt und, wie mir scheint, wenn man überhaupt bei den diesen Wirkungen zu grunde liegenden Substanzen von eigentlichen Enzymen reden will, gesichert:

1. Es lässt sich aus dem Blut ein hämoglobin- und eisenfreies Enzym isolieren, welches sehr starke H_2O_2-Zersetzungen bewirkt, aber aus dem H_2O_2 den Sauerstoff nicht auf Acceptoren wie Guajactinktur und Indigolösung zu übertragen vermag (Senter).

1) Pflügers Arch. 108, 497.

Digitized by Google

2. In dem reinen Hämoglobin (Methämoglobin Liebermann) ist ein Enzym gegeben, welches keine (Liebermann), resp. fast keine (bei Haemoglobinum purum Merck $^1/_{10000}$ der Wirkung des gewöhnlichen Blutes, Senter) Wasserstoffsuperoxydzersetzung bedingt, welches aber aus dem H_2O_2 oder dem Terpentinöl sehr energisch Sauerstoff auf die zugegebenen Acceptoren überträgt.

3. Durch fraktionierte Fällung gelingt es, diese beiden Enzyme so weit zu trennen, dass die Blutkatalase rein erhalten wird und dass daneben ein hämoglobinhaltiger Anteil restiert, der bei der Fähigkeit einer sehr energischen Sauerstoffübertragung eine nur geringe Einwirkung auf die einfache H_2O_2-Lösung aufweist (Senter).

4. Hitzeeinwirkung führt in ähnlicher Weise zu einer Trennung. Wird eine „Blutlösung" (1 : 200 Wasser) auf eine konstante Temperatur von 65° gebracht, so ist, wie auch ich in eigenen Versuchen bestätigt fand, nach 20 Minuten die Katalasewirkung schon fast verschwunden, nach einer Stunde überhaupt nicht mehr nachweisbar; trotzdem bleibt aber in denjenigen Anteilen der Flüssigkeit, in welchen sich das durch die Hitzewirkung ausgefällte Hämoglobin suspendiert befindet, die Fähigkeit der Sauerstoffübertragung bestehen; sie ist nach den Senterschen Messungen am Schluss dieses Versuches noch in etwa drei Viertel der ursprünglichen Stärke vorhanden.

Das Fehlen dieser Unterscheidung bei den älteren Autoren (Schmidt, Kobert, Spitzer u. a.) und die hieraus resultierende unterschiedslose Verwendung bald der einen, bald der anderen Prüfungsart ist, wie sich leicht in der Literatur verfolgen lässt, die Ursache zu der Unsicherheit und mangelnden Uebereinstimmung der früheren Resultate geworden. Speziell betreffs der Hämoglobinwirkung erklärt es sich, da zur Prüfung oft die einfache H_2O_2-Zersetzungsreaktion in Anwendung kam (Kobert u. a.), dass man dem Blutfarbstoff vorübergehend (Kobert) eine direkte Beteiligung an der sauerstoffübertragenden Funktion abzusprechen geneigt war und dass wegen des hier zutage tretenden Widerspruchs mit der sonstigen Erfahrung diese Untersuchungsart als solche misskreditiert wurde.

Neben der Katalase und dem als Superoxydase funktionierenden Hämoglobin sind nun im Blut noch weitere Oxydasen gefunden worden: Oxygenasen, d. h. Enzyme, welche abweichend von den beiden vorstehenden vermittelst des gewöhnlichen Sauerstoffs der Luft die Oxydierung von dysoxydablen Substanzen zu bewirken

Digitized by Google

vermögen. Namentlich Salkowski[1]) und Jacoby[2]) haben dieser Frage ihre Aufmerksamkeit zugewandt und beide übereinstimmend solche in sehr geringer Menge im Blut nachgewiesen. Abelous und Biarnès[3]) sind geneigt, diese Oxydasen mit dem Fibrin in enge Beziehung zu setzen; Portier[4]) ist jedoch der Ansicht, dass sie den Leukozyten entstammen. Dass sie in diesen Zellen, wenigstens in denjenigen Formen, welche sich im Eiter finden, enthalten sind, ist lange bekannt und zeigt sich u. a. in der Tatsache, dass Eiter auch ohne H_2O_2 Guajactinktur, selbst wenn sie frisch ausgekocht ist (Wender), zu bläuen vermag.

Nachdem Bredig in seiner bekannten „Anorganische Fermente" betitelten Arbeit eine sehr umfassende Untersuchung über die katalytische Beschleunigung der H_2O_2-Zersetzung durch kolloidales Platin geliefert und zugleich in nachdrücklicher Weise auf die biologische Bedeutung seines „anorganischen Ferments" hingewiesen hatte, musste es erwünscht erscheinen, ein aus dem Organismus gewonnenes Enzym von der nämlichen Wirkung wie der des kolloidalen Platins einer vergleichenden Untersuchung zu unterziehen. Diese Arbeit ist nun von Senter (l. c.) an dem Beispiel der von ihm isolierten Blutkatalase beigebracht: Sie hat in Bestätigung der Bredigschen Beobachtungen und Schlussfolgerungen zur Aufdeckung einer überraschend weitgehenden Analogie geführt.

Die nach unserer Ansicht wichtigsten Punkte seien unter Weglassung des ausserordentlich umfangreichen zahlenmässigen Beweismaterials in der folgenden Zusammenstellung wiedergegeben:

1. Der Charakter, welchen die unbeeinflusste Reaktion des H_2O_2 zukommt (monomolekulare irreversible Reaktion, Schema a, S. 18) kehrt in einer der mathematischen Formulierung exakt entsprechenden Weise wieder, wenn man Platinsol, aber auch wenn man Hämase als Beschleuniger anwendet.

2. Verändert man bei konstanter Platin- resp. Hämasemenge die Konzentration des H_2O_2, so entspricht dieser Aenderung eine fast genau mit der Berechnung (nach dem Massenwirkungsgesetz) übereinstimmende Zu- resp. Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit. „Fast genau"; denn bei den kleinen Konzentrationen zeigt sich die

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. VII. Centralbl. med. Wissens 1894, 913. Virch. Arch. 147, 1.

2) Virch. Arch. 157, 235. Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 135.

3) Arch. d. physiol. 1898. 664.

4) Soc. Biol. 50, 452.

Digitized by Google

Reaktion stets um etwas mehr beschleunigt, als der Rechnung entspricht. Es ist aber sehr auffallend, dass diese nicht geklärte Abweichung nicht allein bei der Hämase, sondern auch bei dem Platinsol (Bredig) zur Beobachtung kommt.

3. Verändert man umgekehrt bei konstanter H_2O_2-Konzentration die Platin- resp. Hämasemenge, so gilt für sehr verdünnte Lösungen eine strenge Proportionalität zwischen der Menge des Beschleunigers und dem Ansteigen der Wirkung. Bei etwas konzentrierteren Lösungen macht sich aber — wieder übereinstimmend für Hämase und Platinsol — eine Abweichung von der Regel bemerkbar, insofern als die Reaktionsgeschwindigkeit schneller als die Katalysatorkonzentration zunimmt.

4. Die Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit bei zunehmender Temperatur (um 10°) ist bei beiden Arten der Beschleunigung auffällig klein, bei Platin als Katalysator gleich 1,7, bei der Hämase 1,5 (sollte im Mittel nach van Hoff 2,5 betragen).

5. Die Hämase ist gegen höhere Temperaturen sehr empfindlich: bei 65° verlor eine verdünnte Lösung von Haemase (ebenso vom Blut) ihre Wirksamkeit in 15 Minuten. Eine ähnliche Einwirkung der Hitze hat auch Bredig für sein kolloidales Platin feststellen können: Einstündiges Kochen bewirkte einen Rückgang der Wirksamkeit um etwas mehr als 50 %, aber auch geringere Temperatureinwirkungen übten einen bleibenden störenden Einfluss aus.

6. Bei der durch Hämase beschleunigten H_2O_2-Zersetzung wirken die Säuren proportional ihrer Wasserstoffionenkonzentration verzögernd; auch bei der Platinkatalyse zeigten die Säuren eine hemmende Wirkung, allerdings ohne dass aus dem vorliegenden Material eine Gesetzmässigkeit zu ersehen ist.

7. Die OH-Ionen befördern bis zu einem bestimmten Konzentrationsgrad sowohl die Hämase- als auch die Platinwirkung; bei weiterem Zusatz werden sie für beide Vorgänge störend. Das Konzentrationsoptimum liegt jedoch bei der Hämase wesentlich tiefer als beim Platinsol, auch erreicht dementsprechend die befördernde Wirkung bei der Hämase nicht die gleiche Grösse, wie sie Bredig am Platin beobachtete.

8. Die Neutralsalze setzen zumeist die beschleunigende Wirkung der Hämase und des Platins auf die H_2O_2-Zersetzung herab. Neben dieser allgemeinen Regel ist aber für beide Vorgänge charakteristisch, dass die Fluoride (Fluorammonium am Platin, Fluornatrium an der Hämase untersucht) eine relativ kleine Verzögerung

Digitized by Google

(bei Hämase z. B. kleiner als durch eine entsprechende Menge NaCl!) von den Sulfaten das Kaliumsalz am Platin, das Natriumsalz an der Hämase dagegen eine auffällige Beschleunigung hervorrufen.

9. Ein weiterer Vergleichspunkt ist das Verhalten der beiden Beschleuniger bei Einwirkung von „Giften". Ueber die Art und die Mengenverhältnisse der Giftstoffe orientiert die beigegebene Senter'sche Tabelle, in der die angeführten Zahlen derjenigen Konzentration des Giftes entsprechen, bei welcher die Reaktionsgeschwindigkeit um die Hälfte verringert gefunden wurde.

	Kolloidales Platin Bredig	Hämase Senter
H_2S	1 : 300 000 molar	1 : 1 000 000 molar
HCN	1 : 20 000 000	1 : 1 000 000
$HgCl_2$	1 : 2 000 000	1 : 2 000 000
$Hg(CN)_2$	1 : 200 000	1 : 300
JK	1 : 5 000 000	1 : 50 000
NH_2OHHCl	1 : 25 000	1 : 80 000
Anilin	1 : 5000	1 : 400
Arsenige Säure	1 : 50	Bis 1 : 2000 keine Lähmung
CO	sehr giftig	Keine Lähmung
HCl	1 : 3000	1 : 100 000
NH_4Cl	1 : 200	1 : 1000
HNO_3	Keine Lähmung	1 : 250 000
H_2SO_4	Keine Lähmung	1 : 50 000
KNO_3	Keine Lähmung	1 : 40 000 bei 0°
$KClO_3$	Fast keine Lähmung	1 : 40 000 bei 0°.

Hinsichtlich der Art der wirksam befundenen Giftstoffe ist in Anbetracht der völligen Verschiedenartigkeit von Hämase und Platin das gehäufte Auftreten ähnlicher Wirkungsarten auffallend. Ferner ist wichtig, dass für beide Arten Vorgänge schon die allerwinzigsten Mengen der Gifte (Blausäure 1 : 20 000 000 molar) erhebliche Beeinflussungen auszuüben vermögen; besonders interessant will es aber scheinen, dass auch das Platinsol, das Bredig'sche „anorganische Ferment", durch die minimalen Spuren einiger als Blutgifte bekannter Stoffe wie HCN, CO und H_2S in so ungewöhnlich hohem Masse geschädigt werden kann. In einzelnen Fällen, z. B. bei der Giftwirkung der Blausäure, hat die von Bredig und Senter gezogene Parallele, noch weitere, sehr auffallende Aehnlichkeiten ergeben:

Digitized by Google

1. Sowohl für die Hämase- als auch für die Platinwirkung erweist sich die Grösse der Giftwirkung bei Zusatz von Blausäure von der Reihenfolge abhängig, in der jedesmal die drei Bestandteile H_2O_2, Beschleuniger und Gift gemischt werden. Dieser Unterschied wird für beide Stoffe zum Teil darauf zurückgeführt, dass die Giftwirkung der Blausäure nicht sofort in ihrer ganzen Grösse einsetzt, dass sie vielmehr eine Inkubationszeit zu ihrer Entwicklung benötigt.

2. Weder bei Platinsol, noch bei der Hämase des Bluts bedeutet die „Giftwirkung" der Blausäure eine Zerstörung des Beschleunigers. Wird durch eine „vergiftete" kolloidale Platinlösung Sauerstoff hindurchgeleitet, so findet, wie Bredig in seinen Versuchen beobachtete, eine sehr merkliche „Erholung" statt. In welchem Umfange diese Erscheinung bei der Hämase wiederkehrt, zeigt der Versuch Senters:

Zeit, bis sich 50% umgesetzt haben	Versuch I: ohne Gift 8 Min.	Versuch II: mit HCN 232 Min.	Versuch III: der vorige nach „Erholung" 16 Min.

Die beiden hier angezogenen Arbeiten, von denen der Bredigschen Untersuchung zweifellos das Hauptverdienst, vor allem die Priorität des Hinweises auf die hier vorliegenden Analogien zukommt, haben, jede von ihrem Standpunkte aus, wie schon der kurze Auszug zeigt, ein sehr umfangreiches Material geliefert. Bredig sah als Ziel, nachzuweisen, dass auch anorganische Katalysatoren wie z. B. das kolloidale Platin, Wirkungen ausüben können, die denen der Fermente in allen wesentlichen Punkten verwandt sind; Senter, dessen Arbeiten bereits durch Issajew[1]) eine Bestätigung gefunden haben, nahm umgekehrt ein dem Tierkörper entstammendes Enzym und wies durch die eingehende Untersuchung seiner Wirkungsart die ausserordentlich grosse Uebereinstimmung mit dem von Bredig bei seinem anorganischen Katalysator erhaltenen Befund nach. Beide Autoren kommen zu dem Schluss, „dass zwischen der Wirkung von Enzymen und anorganischen Katalysatoren kein wesentlicher Unterschied zu bestehen scheint"[2]). Auch ich glaube, dass durch diese beiden Arbeiten der Nachweis erbracht ist, dass die Platinsolkatalyse und die Hämasewirkung sich von einander in der Art ihres Ablaufes nicht weiter unter-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 102 (1904).
2) Zitiert nach Senter, l. c. 44, p. 318.

Digitized by Google

scheiden, als es auch die Wirkungen zweier sich ähnlicher Enzyme oder zweier Katalysatoren untereinander zu tun vermögen. Das in allen wesentlichen Punkten übereinstimmende Verhalten der beiden Vorgänge hat ihre nahe Beziehung aufs deutlichste ergeben und die Ansicht Ostwalds gerechtfertigt, dass bei der von ihm gegebenen, nichts präjudizierenden Definierung der Katalyse auch die Enzymwirkungen diesem Gebiete zugehören. Nichtsdestoweniger dürfen aber, wie es zuweilen geschehen ist, die beiden Arten der Vorgänge, die eigentlichen Katalysen und die Enzymwirkungen, identifiziert werden; denn die Enzyme, wie sie vom Körper zur Regelung seiner Lebensvorgänge produziert werden, sind derartig komplizierte und ihrer spezifischen Funktion so weitgehend angepasste Gebilde, dass zwischen ihnen und den einfachen Katalysatoren wohl immer ein Abstand bleiben muss, wie er ähnlich zwischen den erhofften Produkten der Eiweisssynthese und dem Protoplasma vorliegen wird.

Ein wesentlicher Gewinn der Auffassung der Enzyme als „organischer Katalysatoren" (Oppenheimer) ist es, dass sie die Anfassung der hier liegenden Probleme von neuen Gesichtspunkten aus ermöglicht. Einmal fordert sie dazu auf, den Ablauf der Ferment- resp. Enzymwirkung vom Standpunkt der chemischen Reaktionskinetik aus zu untersuchen: ein Gebiet, auf dem bereits, wie schon oben erwähnt, in jüngster Zeit sehr erfolgreiche Arbeiten geliefert worden sind [1]). Als zweiten Gewinn eröffnet sie die Aussicht, die Wirkung der Fermente vermittelst eines artähnlichen Vorganges durch ungleich einfachere Katalysatoren reproduziert zu erhalten. Es ist dies ein Gebiet, welches bislang noch wenig beschritten ist; aber, wie ich in den nächsten Abschnitten zu zeigen hoffe, ist es ein Feld, welches nicht nur zur theoretischen Klärung der enzymatischen Vorgänge beizutragen vermag, welches vielmehr auch für klinisch-therapeutische Fragen praktischen Gewinn zu bringen berufen ist.

Unser besonderes Interesse verdienen in diesem Zusammenhang die Arbeiten von Spitzer [2]), speziell seine Angaben über den regelmässigen Eisengehalt der von ihm isolierten Oxydasen und den

1) cf. die Zusammenstellung von H. Euler. Zeitschr. f. physiol. Chem. 45, 420—447.

2) l. c. Vergl. namentl. Pflügers Arch. 67, 615—656.

Digitized by Google

von ihm vermuteten Zusammenhang desselben mit der Funktion der Oxydationsvermittlung.

Spitzer extrahierte aus dem Zellbrei der verschiedensten Organe zellfreie eiweissartige Substanzen, welche er nach ihren Reaktionen als Nucleoproteide ansprechen zu müssen glaubte. Diese Extrakte zeigten in ausgesprochener Weise Oxydasenwirkungen; so waren z. B. den aus der Leber gewonnenen Lösungen die folgenden Fähigkeiten eigen:

1. Zersetzung des H_2O_2.
2. Bläuung der mit H_2O_2 versetzten Guajactinktur.
3. Bildung von Indophenol aus α-Naphthol, Soda und Paraphenylendiamin und ähnliche auf Oxydierung beruhende Farbstoffbildungen.
4. Oxydation des Salicylaldehyds zur Salicylsäure.

Der Enzymcharakter gab sich ausser in den hier genannten Wirkungen noch dadurch zu erkennen, dass die Substanzen durch Erhitzen auf 70 bis 80°, durch Zusatz von Blausäure oder Hydroxylamin, durch Einwirkung starker Alkalien oder Mineralsäuren ihre oxydativen Eigenschaften verloren.

Wenn auch wohl sicher diese Organextrakte nichts weniger als rein isolierte Enzyme darstellen, so charakterisieren sie sich doch durch ihr Verhalten als Stoffe resp. Stoffgemische von der Art der Oxydasen. In diesen fand nun Spitzer bei der Aschenanalyse als einen regelmässigen Bestandteil das Eisen auf; er erhielt für die aus den einzelnen Organen ausgezogenen „Enzyme“ die folgenden Werte: (bezogen auf die trockene Substanz):

Leber	0,233 %	Eisen
Pankreas	0,22 %	„
Nieren	0,19 %	„
Hoden	0,215 %	„
Thymus	0,22 %	„
Blut	0,3 %	„

Der Befund des regelmässigen Vorhandenseins von Eisen erhält, wie Spitzer selber beifügt, dadurch eine Bestätigung, dass auch von anderen Autoren, welche Nucleoproteide aus Organen isolierten, durch die Aschenanalyse ebenfalls Eisen aufgefunden wurde, so bei der Leber von Schmidt, bei dem Pankreas von Hammerstein und bei der Niere von Halliburton und Lönnberg.

Auf Grund dieses Ergebnisses, sowie einiger weiterer Versuche,

Digitized by Google

in denen das Zusammengehen von Oxydasenwirkung und Eisengehalt bei Vornahme einer teilweisen Zerlegung der extrahierten Substanzen wahrscheinlich gemacht wird, hat Spitzer, in Anlehnung an die älteren Anschauungen Bunges die Oxydasenwirkung auf die katalytische Kraft des organisch gebundenen Eisens zurückgeführt. Er schreibt: „Unsere Vermutung über die Rolle des Eisenatoms stützt nicht nur sein konstanter Befund, sondern auch die Tatsache, dass bei der Spaltung des Moleküls (des von ihm angenommenen einheitlichen Nucleoproteids), solange sich noch grössere Atomkomplexe, die alle Eisen enthalten, erhalten haben, eine, wenn auch sehr geringe O-Uebertragung noch zu stande kommt. Erst in dem Augenblicke, wo der Zusammenhang des Moleküls vollständig gesprengt wird, und also auch jene organische Bindung des Eisenatoms, die wir ja verantwortlich machen, aufgelöst wird, ist der letzte Rest sauerstoffübertragender Kraft verschwunden".

Wenn auch im einzelnen diese Untersuchungen noch durchaus der Nachprüfung bedürfen, so ist doch der Umstand, dass hier in den verschiedensten mit Oxydasenwirkung ausgestatteten Organextrakten regelmässig ein erheblicher Eisengehalt gefunden wurde, von grossem Interesse. Dieser Befund und ebenfalls die ihm von Spitzer gegebene Bedeutung erhält eine wesentliche Stütze darin, dass in fast allen pflanzlichen Oxydasen gleichfalls mit Regelmässigkeit ein Metall, zumeist das dem Eisen nahestehende Mangan aufgefunden worden ist.

Bertrand[1]), dessen eingehenden Untersuchungen wir in erster Linie diese Erkenntnis verdanken, entdeckte, dass in dem Oxydationsferment des Lackbaumes, der Lackase, als regelmässiger Bestandteil das Mangan enthalten war. Um die funktionelle Bedeutung desselben zu prüfen, suchte Bertrand durch fraktionierte Fällung mit Alkohol Trennungen der Oxydasenbestandteile durchzuführen, und es gelang ihm nachzuweisen, dass bei den so erhaltenen verschiedenen Anteilen sich die Oxydasenwirkung in dem gleichen Sinne wie der Mangangehalt geändert hatte. Die manganreicheren Bestandteile wirkten stärker katalytisch, die manganarmen hatten eine geringere Wirkung. Ferner konnte er zeigen, dass die Lackase, nachdem er ihr durch Entziehung des Mangans den grössten Teil ihrer Oxydasenwirkung genommen hatte, durch nachträglichen Zusatz von Mangansalz wieder wirksam wurde. In drei Parallel-

1) Compt. rend. 121, 166; 122, 1132; 124, 1032, 1355.

Digitized by Google

versuchen, in denen er die von der Lösung (Hydrochinon 1 %) in sechs Stunden bei 15° absorbierte Sauerstoffmenge mass, erhielt er die folgenden Werte:

1. Mit Mangansulfat (entsprechend 1 mg Mangan) allein 0,3 ccm [1])
2. Mit der an Mangan verarmten Lackase 0,2 ccm
3. Mit der gleichen Lackase nach Zusatz von Mangansulfat (Menge wie oben) 6,3 ccm

Andere Zusätze, wie Salze des Eisens, Kupfers u. s. w. zeigten die Wirkung nicht.

Zum vollen Beweis, dass das Mangan „le véritable élément actif de l'oxydase, celui qui fonctionne à la fois comme activeur et comme convoyeur de l'oxygène" darstellte, untersuchte Bertrand die alleinige Wirkung der Mangansalze auf die gleichen Oxydationsvorgänge. Er erhielt sowohl beim Hydrochinon, wie beim Pyrogallol, p-Amidophenol, dem Guajacharz und ähnlichen Stoffen bei Zusatz von Mangansalzen katalytische Oxydationsbeschleunigungen. Vergleichende Messungen am Hydrochinon führten ihn zum Ergebnis, dass die katalytische Wirkung der Mangansalze in demselben Grade zunahm, wie sich die Stärke der im Salz enthaltenen Säure verringerte.

Die Hydrochinonlösung (1 g in 100 ccm Wasser), versetzt mit je 0,1 g Mangan in Form eines Salzes, absorbierte in 24 Stunden.

bei Zusatz von	Mangannitrat	1,5 ccm Sauerstoff
	Manganchlorid	1,6 „
	Mangansulfat	1,8 „
	Manganformiat	7,4 „
	Manganbenzoat	15,3 „
	Manganazetat	15,7 „
	Mangansalicylat	16,3 „
	Manganlaktat	17,6 „
	Manganglykonat	21,6 „
	Mangansuccinat	22,1 „

Die katalytische Wirkung dieser Salze erweist sich somit in diesem Falle nicht proportional der Menge der Manganionen; sodann müsste sie mit der Stärke der Säuren zunehmen; vielmehr scheint sie der durch Hydrolyse abgespaltenen Hydroxydmenge an Intensität zu entsprechen. Diese von Bertrand aufgefundene

1) Dass auch hier eine Oxydation in diesem Betrage auftritt, ist die Folge der katalytischen Wirkung, die das Mangansalz selbst ausübt (s. u.).

Digitized by Google

Beziehung zwischen der Oxydasenwirkung und dem Gehalt an Mangan hat bei späteren Nachuntersuchungen ihre Bestätigung gefunden. Man hat feststellen können, dass fast ausnahmslos alle Pflanzenteile, in welchen stark wirkende Oxydasen nachgewiesen sind, in ihren Aschen einen nicht unerheblichen Mangangehalt aufweisen, und ferner, dass das Mangan gerade in denjenigen Teilen sitzt, in welchen die lebhaftesten Oxydationen vor sich gehen. Ruff[1]) ist sogar geneigt, in diesen Fällen das Vorliegen einer eigentlichen Fermentwirkung zu leugnen und diese Erscheinungen als einfache Katalysen zu betrachten, welche durch die in den Gewebsbestandteilen vorhandenen Mangansalze hervorgebracht wurden. Wie nahe diese Befunde den obigen Beobachtungen Spitzers stehen, zeigt der Umstand, dass unter den pflanzlichen Oxydasen sich einige finden, die, wie z. B. die Oxydase der Teeblätter, statt des Mangans Eisen und Mangan in ihren Aschen enthalten[2]). Ja, von Sarthou[3]) ist sogar eine Oxydase (Schinoxydase) isoliert worden, welche sich in ihrer Wirkung durchaus den anderen pflanzlichen Oxydasen ähnlich verhielt, aber statt des Mangangehalts nur Eisen in der Asche aufwies.

Physiologisch sowohl wie klinisch ist über die Rolle, welche den verschiedenen Arten der Oxydationsfermente zukommt, unsere Kenntnis noch eine äusserst geringe. Immerhin aber scheint es charakteristisch zu sein, dass das Blut, welchem als eine Hauptaufgabe die rein räumliche Vermittlung der das Zellleben unterhaltenden Stoffe obliegt, entsprechend seiner mutmasslich geringen Beteiligung an oxydativen Prozessen im wesentlichen nur die Wirkung der Katalasen und Peroxydasen zu erkennen gibt. Denn die Katalase übt, obwohl sie zu den Oxydationsfermenten gerechnet zu werden pflegt, überhaupt keine oxydierende Wirkung aus. Sie zersetzt lediglich das Wasserstoffsuperoxyd oder auch ähnliche Substanzen unter Entbindung von inaktivem Sauerstoff; und die Peroxydase ist dadurch charakterisiert, dass sie aus einer superoxydartigen Quelle nur dann Sauerstoff frei macht, wenn als Acceptor ein leicht oxydabler Stoff zugegen ist. Wie aber im einzelnen die

1) cf. Oppenheimer, l. c. p. 368, 369.

2) Chem. Centralbl. 1902. 1222. Asv. Ref. nach Bull. Coll. Agric. Tokyo Univ. 1901. 4. 255.

3) Journ. Pharm. Chim. (6) 11, 482; 12, 104; 13, 464.

Digitized by Google

physiologischen Wirkungen dieser Enzyme im Blut gestaltet sein mögen, darüber lassen sich vorerst nur Vermutungen aufstellen. Es könnte nahe liegen, mit Loeb, Liebermann (l. c.) u. a. daran zu denken, in der Wirkung der Hämase eine Schutzvorkehrung für die vorzeitige Oxydierung der im Blut zu transportierenden Stoffe zu erblicken oder vielleicht auch, wie es Jolles[1]) annimmt, ihr eine die Sauerstoffabgabe aus dem Blut vermittelnde Rolle zuzuschreiben. Aber derartigen Vermutungen betreffs der möglichen Wirkungen der Hämase sowohl wie der Peroxydase nachzugehen, fehlt die Grundlage, so lange als noch das zur Beantwortung solcher Fragen erforderliche Untersuchungsmaterial aussteht.

Günstiger gestaltet sich jedoch die Betrachtung, wenn man an gewisse pathologische Prozesse, z. B. solche infektiöser Natur denkt, von denen man weiss, dass sie an das Blut hohe Anforderungen oxydativer Art stellen. Ich meine alle jene Erscheinungen, denen eine Ueberladung des Bluts mit giftigen, aber leicht oxydierbaren Substanzen gemeinsam ist. Da von Sieber[2]) die entgiftende Wirkung der Globulinoxydasen auf Bakterientoxine (Diphtherie und Tetanustoxin) experimentell hat nachgewiesen werden können, so darf man annehmen, dass den Oxydasen eine Hauptrolle in dem Kampfe zufällt. Zunächst werden vermutlich die im Blut vorhandenen Peroxydasen, ähnlich wie sie es im Reagenzglas bei Guajactinktur, bei Jodkali, bei Benzidin, bei Pyrogallol, Naphthol, Tetrabase, Ursol und manchen anderen Stoffen vermögen, die sich häufenden Toxine durch Oxydation unschädlich zu machen suchen. Für diese Aufgabe muss ihnen aber in den Leukozyten, welche, wie wir oben sahen, vermittelst ihrer weit kräftigeren Oxygenasen auch ohne eine peroxydartige Quelle den gleichen Oxydationseffekt erreichen können, eine wirksame Hilfe erwachsen. Es ist dies meines Erachtens ein nicht unwesentlicher Gesichtspunkt, der vielleicht in Ergänzung unserer sonstigen Kenntnisse über die vielseitigen Wirkungsarten der Leukozyten zur Klärung der interessanten und noch so dunklen Frage der Leukozytose beizutragen vermöchte. Denn nach dem bisher Vorliegenden scheint die Aussicht begründet, durch Färbemethoden Unterschiede der Oxydationskraft einzelner Gewebsteile (verschiedenartiges Verhalten der Zellteile bei den einzelnen Arten der Leukozyten gegenüber der Guajactinktur, s. K. Bran-

1) Jolles, Katalysatoren vom physiol.-chem. Standpunkt. 1905. p. 14, 15.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32, 573.

Digitized by Google

denburg)[1]) zur Anschauung bringen können, und es wäre sodann die Möglichkeit einer direkten experimentellen Prüfung dieser Frage gegeben.

Von einer anderen Seite hat Jolles[2]) zum Teil in Gemeinschaft mit Oppenheim die enzymatischen Verhältnisse des Bluts zu klären versucht. In Erweiterung der bestehenden Blutuntersuchungsmethoden hat er die quantitative Bestimmung des Katalasengehaltes im Blut bei Gesunden und Kranken durchzuführen begonnen. Er bestimmte in Grammen die H_2O_2-Menge, welche 1 ccm Blut unter feststehenden Bedingungen zu zersetzen vermochte. Als Normalzahlen erhielt er bei Gesunden Werte, die zwischen 18 und 30 schwankten; der Durchschnitt seiner sämtlichen Zahlen war ca. 23. Bei einer Anzahl pathologischer Zustände erwies sich dagegen diese Zahl beträchtlich vermindert; so fand er bei Tuberkulose 10—13 bei einigen Fällen von Nephritis 8—13; auch bei Ikterus und Leukämie waren die Werte niedrig. Die auffallendsten Resultate aber erhielt er bei Carcinomatösen, wo er Katalasenzahlen von 1,3 und 2,1 konstatierte. Zwar sind die bislang beigebrachten Zahlen noch keineswegs ausreichend, um ein Urteil über die Richtung, in welcher die Befunde zu deuten sein werden, zu gestatten; auf jeden Fall aber verdienen sie als die Anfänge einer neuen Untersuchungsmethode Interesse. Vielleicht, dass hier eine Bereicherung unserer diagnostischen Hilfsmittel gegeben ist, die ihre Bedeutung in der Zukunft erweisen wird.

1) Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 6 u. Charité-Annalen 25, 85 (K. Brandenburg).

2) l. c.

Digitized by Google

II. Ueber die Eisen-, Silber- und Quecksilbertherapie vom Standpunkt der Katalyse.

Während in dem vorstehenden Kapitel versucht worden ist verstreut sich findendes Material katalytisch-physiologischer Studien von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus zu sammeln und soweit möglich zu einem übersichtlichen Ganzen zusammenzufügen, führt die Frage, ob bei den therapeutisch wichtigen Wirkungen der Metalle und Metallverbindungen katalytische Beeinflussungen von Organreaktionen eine Rolle spielen, auf ein Gebiet, dessen Bearbeitung von mir als erstem und bislang fast als einzigem teils auf Grund eigener Versuche, teils unter Heranziehung des bereits vorliegenden physikalisch-chemischen Materials in Angriff genommen worden ist. Gestützt auf Untersuchungen, in denen ich den Nachweis erbrachte, dass das Quecksilber als Metall zu katalytischen Wirkungen ähnlich denen des Hämoglobins befähigt ist, habe ich schon 1902 auf die Bedeutung der Katalyse für die Erklärung der therapeutischen Quecksilberwirkung hingewiesen [1]). Meine darauf folgenden Arbeiten [2]) haben sodann den Kreis der Beobachtungen erweitert und gezeigt, dass nicht nur die Heilwirkung des Quecksilbers, sondern in ähnlicher Weise auch die des Eisens und des Silbers zu einem Teil in der Katalyse seine Erklärung findet.

Die einzige mir bekannt gewordene abfällige Beurteilung meiner Veröffentlichungen stammt aus der Feder Lewins [3]); da aber diese Rezension durch ihre ganze Art sich als eine sehr oberflächliche charakterisiert, so glaube ich, ihr in diesem Zusammenhang

1) Schade, Ueber eine neugefundene chemische Eigenschaft des Quecksilbers und ihre therapeutische Bedeutung. Vortrag im „Physiologischen Verein“ in Kiel 1902. cf. Münch. med. Wochenschr. 1903, 227, 228.

2) Schade, Eine neugefundene katalytische Kraft der Schwermetalle als Grundlage zur Erklärung der Wirkung des Quecksilbers, Silbers und Eisens. cf. Münch. med. Wochenschr. 1904, 1665, 66. — Schade, Die elektrokatalytische Kraft der Metalle. F. C. W. Vogel. Leipzig 1904. — Schade, Ueber die Metall- und Jodionenkatalyse, Zeitschr. f. Pathol. u. Therapie. 1905. Bd. I.

3) Deutsch. med. Wochenschr. 1905, p. 922.

Digitized by Google

mit der einfachen Erwähnung Genüge getan zu haben. Auf der anderen Seite haben Credé [1]), v. Düring [2]), L. Mohr [3]), Unna [4]), Schumm [5]), Kionka [6]), G. v. Bergmann [7]), Albu und Neuberg [8]) u. a. die Wichtigkeit dieser Forschungsrichtung anerkannt und z. T. in ausführlichen Referaten sich zu meinen Versuchen zustimmend geäussert. Speziell Kionka und Albu und Neuberg haben sich eingehend mit jenen Fragen beschäftigt. Der erstere hat in seiner kürzlich erschienenen Abhandlung [6]) über „Den heutigen Stand der Eisentherapie" sich durchaus der von mir gegebenen Auffassung der Eisenwirkung angeschlossen; Albu und Neuberg, welche in ihrer „Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels" eine ausführliche Besprechung meiner katalytischen Untersuchungen bringen und die durch diese gebotene Erklärung der Metalltherapie akzeptieren, fassen ihre Ansicht über die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Erklärung der therapeutischen Metallwirkungen, speziell betreffs der Katalyse, wie folgt zusammen: „Während bislang Physiologie und Pharmakologie vollkommen versagt haben, bei den Bemühungen, ein exakte Erklärung der empirisch bewährten Heilwirkung von Metallen und Metallsalzen zu geben, scheint die moderne physikalische Chemie berufen zu sein, auch auf diesem Gebiet der Heikunde aufklärend zu wirken, der arzneilichen Therapie neue Grundanschauungen und neue Wege zu weisen" (pag. 191).

Wenn ich jetzt an eine erneute Bearbeitung der Frage der therapeutischen Metall- und Metallsalzwirkung herantrete, so geschieht es, weil ich glaube, in manchen Punkten eine bessere Fundierung oder Ergänzung, vereinzelt auch eine Berichtigung bringen zu können.

---

1) Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1904, Nr. 20. (Wie wirkt Collargol?)
2) Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 11. (Ueber Quecksilberwirkung.)
3) Fortschritte der Medicin 1904, Nr. 29. (Referat).
4) cf. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 10, p. 479—481.
5) Ibidem.
6) Medizin. Klinik 1905. Nr. 15. p. 356. Vergl. auch Nr. 26, p. 662 und 663.
7) Therapie der Gegenwart 1905. Heft 8. p. 371.
8) Albu u. Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin 1906. Vergl. p. 97, 98, 183, 188, 191—193, 199, 214.

Digitized by Google

BOSTON MEDICAL
— 50 —
FEB 27 1909
LIBRARY

A. Physikalisch-chemischer Teil.

Die Aufgabe ist zunächst, dasjenige zusammenzustellen, was von den therapeutisch wichtigen Metallen, dem Eisen, dem Silber und dem Quecksilber und ihren Salzen, resp. sonstigen Verbindungen an katalytischen Wirkungen bekannt geworden ist und weiterhin zu untersuchen, unter welchen Bedingungen diese eintreten.

In erster Linie sind hier die katalytischen Wirkungen der Metalle selber zu nennen; sind doch, namentlich für Oxydationsprozesse, fast von der ganzen Reihe der Schwermetalle derartige Beeinflussungen festgestellt worden, so vom Platin, Iridium, Rhodium, Gold, Silber, Quecksilber, Eisen, Mangan, Kupfer, Blei (?), bis herab zum Aluminium.

Die Reaktionen, welche meinen früheren eigenen Versuchen zu Grunde lagen, beschränkten sich auf die Zusammenstellungen von Wasserstoffsuperoxyd resp. Terpentinöl mit alkoholischer Guajactinktur (auch als Emulsion), mit Guajacol und Naphthol und Jodkaliumstärkekleister. Als weitere Stoffe, die ich teils aus der Literatur (Schönbein[1]), Bredig[2]), Schaer[3]), Wender[4]), Adler[5]), Schumm und Westphal[6]) etc.) entnehme, teils durch eigene Kontrollen bestätigt fand, eignen sich zur Konstatierung einer katalytischen Oxydationsbeschleunigung durch Metalle, Guajacchloroformlösung, Indigolösung, wässrige Pyrogallollösung, p-Phenyldiamin, Leukanilin, Tetrabase, Benzidin und, wie sich vermuten lässt, noch viele mehr.

Was bei derartigen Versuchen besonders auffällt, ist die absolute Unregelmässigkeit in der Grösse der einzelnen katalytischen Wirkungen. Zwar sind die Katalysen an sich durchaus reduzierbare Vorgänge und ist ihr Betrag unter genau den gleichen Umständen stets der gleiche. Nimmt man aber eine Aenderung in der Art der Reaktion vor, ersetzt z. B. bei der H_2O_2-Reaktion die Guajactinktur durch ein anderes, anscheinend ebenso empfindliches Farbreagenz auf Sauerstoff, so kann es vorkommen, dass damit zugleich

1) Citiert nach Bredig, siehe 2) und Schaer, siehe 3).
2) Bredig, Anorg. Fermente. Leipzig. 1901.
3) Annal. d. Chem. u. Pharm. 323, 32 etc.
4) Wender, Enzymologische Studien I. Berlin. 1904.
5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 59.
6) Ibidem 46, 510.

Digitized by Google

der vorher sehr wirksame Katalysator seine katalytische Fähigkeit eingebüsst hat oder dass ein vorher indifferentes Metall plötzlich starke katalytische Eigenschaften aufweist. Das hier charakterisierte unregelmässig wechselnde Verhalten der Metallkatalysatoren ist nun derartig allgemein, dass jedem Metall nur ein ganz bestimmtes, geradezu spezifisch begrenztes Wirkungsgebiet zukommt und dass selbst innerhalb dieses Gebiets die Grössenordnung der katalytischen Wirkung bei einer einzelnen Reaktion niemals einen Massstab für die Grösse der katalytischen Fähigkeiten im allgemeinen abgeben kann. So vermag, um mit einem Beispiel diese Angaben zu belegen, u. a. das metallische Quecksilber, auf dessen katalytische Eigenschaften ich als erster glaube hingewiesen zu haben, in einer Mischung von alkoholischer Guajactinktur und ozonisiertem Terpentinöl beim Schütteln schon in einigen Sekunden das Harz vermittelst katalytischer Beschleunigung der „Sauerstoffübertragung" zu bläuen, dagegen bringt es in dem H_2O_2-Benzidingemisch, obwohl sich dieses für den Nachweis der Sauerstoffübertragung durch das Blut als die bei weitem empfindlichere Probe erwiesen hat[1]), kaum eine merkliche Oxydationsbeschleunigung hervor. Ueber die Ursache dieser eigenartigen Differenzen ist so gut wie nichts bekannt. Nur in einem Falle scheinen die Verhältnisse übersichtlicher zu liegen[2]): Platin, ein ausgezeichneter Katalysator für die einfache Zersetzung des H_2O_2, übt in einem Gemisch von H_2O_2 und Jodwasserstoff diese katalytische Wirkung nicht aus, da schon die ersten Spuren des bei der Jodwasserstoffoxydation frei werdenden Jods, wie von Brode festgestellt werden konnte, die weitere katalytische Wirkung des Platins aufheben. Im allgemeinen muss man es aber als eine unerklärte Tatsache hinnehmen, dass „es keine generellen Katalysatoren gibt", dass „auch verwandte Reaktionen in ihrer Abhängigkeit von Katalysatoren einen nur geringen Parallelismus zeigen"[3]). Diese „Empfindlichkeit" gegenüber minimalen Aenderungen der Reaktionsbedingungen geht so weit, dass sie unter Umständen bei einer sonst glatten katalytischen Reaktion zum plötzlichen Versagen des Experimentes führen kann, ohne dass es gelingt, als mögliche Ursache der Störung irgend etwas Besonderes ausfindig zu machen. Dass unter solchen Verhältnissen auch das umgebende „Medium", d. h. die Art des Lösungsmittels der reagierenden Substanzen, der Grad

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 46, 510 (Westphal und Schumm).
2) Zeitschr. f. physik. Chem. 37, 307 (Brode).
3) Zeitschr. f. physik. Chem. 37, 307.

Digitized by Google

der sauren oder alkalischen Reaktion und dergleichen einen oft grossen Einfluss auszuüben vermag, bedarf nicht der weiteren Ausführung.

Die Form, in welcher ich die Metalle zu meinen Versuchen benutzte, war eine sehr verschiedene. Im allgemeinen waren es feinste Pulverisierungen; aber auch Bleche, sowie Metallmohre und kolloidale Lösungen fanden Verwendung (makro- und mikroheterogene Katalysen nach Bredig).

Die Grösse der katalytischen Wirkung lässt sich zusammenfassend durch die folgenden Momente bestimmen: Sie ist abhängig

1. von der Art des Metalles,
2. von der Art der zum Nachweis dienenden Reagentien,
3. von der Grösse der Metalloberfläche,
4. von einer Reihe von Nebenbedingungen, wie dem Grad der alkalischen resp. sauren Reaktion der Lösung, der Anwesenheit von störenden oder beschleunigenden unbekannten Stoffen u. s. w.

Von diesen Punkten, die zum Teil schon in der obigen Darstellung behandelt sind, verdient der dritte, d. h. die Abhängigkeit der Grösse einer katalytischen Wirkung von dem Grade der Oberflächenentfaltung des Metalles ein ganz besonderes Interesse.

Schon seit langem sind an feinst gepulverten Edelmetallen katalytische Wirkungen beobachtet; in verstärktem Masse traten diese Erscheinungen hervor, als man lernte, die Metalle in kolloidal lösliche Formen zu bringen. Ja, vorübergehend neigte man sogar mehr oder weniger der Ansicht zu, dass eben in der Verteilungsart selber ein ursächliches Moment zum Zustandekommen der Katalyse gegeben sein musste. Ein derartiger prinzipieller Unterschied scheint aber nicht vorhanden zu sein. Vielmehr ist schon den Metallen im Stück, wie mir ein Versuch mit Kupferblech in der Mischung von Guajactinktur und Terpentinöl zeigte [1]), und wie auch Bredig jüngst an Platinwürfeln in quantitativen Versuchen bewiesen hat [2]), die Fähigkeit zu durchaus typischen katalytischen Beschleunigungen in Flüssigkeiten eigen. Der Unterschied ist demnach im wesentlichen nur in dem Grad der Oberflächenentfaltung zu suchen: Die Verarbeitung eines Metalles zu Pulver oder die Verreibung des Quecksilbers zu einer feinkugeligen grauen Masse bringt nicht durch eine spezifische Veränderung der Oberfläche die Katalyse erst zu stande, sie hat, wie ich bereits früher betont habe, nur die

1) Schade, D. Metall- und Jodionenkatalyse. l. c.

2) Vorgetragen auf Bunsenversammlung Dresden 1906. Referat Zeitschr. f. Elektrochemie 1906.

Digitized by Google

Bedeutung, die an sich schon vorhandene katalytische Wirkung über den Schwellenwert der Wahrnehmbarkeit hinweg zu beträchtlicher Höhe zu steigern. Berücksichtigt man, dass nach den angestellten Messungen einem Gramm feinsten Kohlepulvers schon eine ungefähre Oberfläche von 5—10 Quadratmetern zukommt, dass aber die kolloidalen Metalle sich in einer noch ungleich viel feineren Verteilungsform finden, so erscheint es begreiflich, dass auch hinsichtlich der katalytischen Wirkung, die im allgemeinen in heterogenen Systemen proportional mit der Oberfläche zunimmt, ganz enorme Differenzen zu Tage treten müssen. Meine früheren vergleichenden Untersuchungen beim Quecksilber haben für die Terpentin-Guajactinkturemulsion die folgenden Resultate ergeben:

1. Wurde das Quecksilber in der gewöhnlichen Form als Metall der Mischung zugesetzt, so zeigte sich auch bei langem Stehen keine merkbare Veränderung; auch Schütteln mit der Hand liess nichts von einer Blaufärbung hervortreten.

2. Verteilte ich das Quecksilber vorher, indem ich es mit einem kleinen Zusatz von Terpentin verrieb, und brachte es dann, suspendiert in einem Gerüst von Watte, in die Mischung hinein, so zeigte sich nach Stunden deutliche Bläuung.

3. Nahm ich schliesslich das Quecksilber in seiner feinsten Verteilung als Hyrgol (kolloidales Hg), und löste es 1 : 1000 in Wasser, so erhielt ich schon wenige Minuten nach dem Zusatz die Blaufärbung, obgleich die angewandte Menge (etwa 0,001 g Hg) um mehr als das Tausendfache kleiner war als in den beiden ersten Versuchen. Eine ähnliche Steigerung der Wirksamkeit ergab auch die forcierte mechanische Zerreibung des Metalles [1]). Die Verdünnungen lassen sich aber sehr wohl noch weiter treiben; selbst Lösungen von 1 : 50 000 geben noch deutlich die Blaufärbung zu erkennen. Zwar haben die hier durch die einfache Beobachtung des Farbumschlags gewonnenen Zahlen schon eine beträchtliche Höhe; aber immerhin bleiben sie noch weit hinter den von Bredig am Platin und einigen anderen Metallen durch genaue Messungen erhaltenen Resultaten zurück. Denn von Bredig [2]) wurde an kolloidalen Lösungen festgestellt, dass Platin noch in einer Verdünnung von 70 Millionen Litern und Gold in einer Verdünnung von ungefähr 1 Million Litern Wasser pro Grammatom-Metall (d. h. 194,8 g Platin, resp. 197,2 g Gold) die H_2O_2-Zersetzung merklich beschleunigen kann.

1) Schade, D. elektro-katalytische Kraft der Metalle. l. c. p. 4. (Mitte.)
2) Bredig, Anorgan. Fermente. 1901.

Digitized by Google

Die Zahl der Stoffe, bei denen die Metalle in einer ihrer Formen zu einer Reaktionsbeschleunigung die Veranlassung werden können, beschränkt sich keineswegs auf die genannten Farbreagentien oder ihnen ähnliche Substanzen. Diese katalytische Eigenschaft der Metalle ist vielmehr eine weit allgemeinere. So stellt z. B. Bredig[1]) in seinen Arbeiten als durch Platin katalysierbar noch die folgenden Reaktionen zusammen: Oxydation verdünnter Oxalsäurelösungen, Oxydation des Alkohols zu Essigsäure, Reduktion der Nitrate und der Salpetersäure zu Nitriten und Ammoniak, Oxydation der schwefligen Säure zu Schwefelsäure (Winklersches Kontaktverfahren), Inversion des Rohrzuckers, Oxydation einer Ammoniaklösung durch Permanganat, Zerfall der Hypochlorite in Chloride und Sauerstoff, Zersetzung einer Chromchlorürlösung unter Wasserstoffentwicklung und die Reduktion des Sublimates zu Kalomel vermittelst H_2O_2 ($2HgCl_2 + H_2O_2 = O_2 + 2HCl + Hg_2Cl_2$)[2]). Auch für andere Metalle sind ausser den obigen Katalysen noch für weitere Reaktionen ähnliche Wirkungen bekannt geworden. So weit dieselben in diesem Zusammenhang interessieren, werden sie unten bei der Besprechung der therapeutischen Wirkung des Eisens, des Silbers und des Quecksilbers Erwähnung finden.

Viel häufiger noch als an den Metallen selbst sind katalytische Wirkungen an ihren Salzen beobachtet. In erster Linie sind hier die Eisensalze zu nennen, die nicht sowohl wegen ihrer medizinischen Bedeutung, als auch wegen der grossen Zahl und der Energie ihrer katalytischen Wirkungen im Vordergrunde des Interesses stehen. Zunächst sei hervorgehoben, dass auch ihnen, z. B. dem Ferrisulfat, Ferrosulfat, Eisenchlorid, die Fähigkeit zukommt, selbst in minimaler Menge schon erhebliche Sauerstoffübertragungen in den oben genannten Farbreagenzgemischen hervorzurufen. Denn ebenso wie die Metalle und das Blut bewirkt auch der Zusatz einer Spur Eisensulfat zur Mischung von Jodkalikleister und verdünnter Wasserstoffsuperoxydlösung momentan die sonst langsam eintretende Bläuung. Das gleiche gilt für die Terpentinguajacprobe. Hier genügt es z. B., das Eisenchlorid in einer Verdünnung von 1 : 60000, wo von einer direkten Wirkung des Salzes auf die Guajactinktur (d. h. beim Fehlen von Terpentin) nichts mehr bemerkbar ist, zuzugeben, um die Blaufärbung zu erzielen. Auch für die übrigen oben genannten Reagentien lässt sich ähnliches zeigen. Die nähere

1) Bredig, Anorgan. Fermente. 1901.
2) Zeitschr. f. physik. Chemie. 37, 57.

Digitized by Google

Angabe jedoch betreffs der weiteren Details der Eisensalzkatalysen bei den genannten Farbreaktionen glaube ich unterlassen zu dürfen, da sie im wesentlichen nichts als eine Wiederholung des bei den Metallen Gesagten zu bringen vermöchte.

Ungleich wichtiger aber erscheint es mir, durch eine Sammlung der bisher beobachteten katalytischen Wirkungen eine Vorstellung über die Verbreitung und Mannigfaltigkeit der Eisen- und Eisensalzkatalysen zu gewinnen. Ich habe mich daher bemüht, das zerstreut sich findende Beobachtungsmaterial zusammenzustellen und möchte hier das bisherige Ergebnis meines Suchens wiedergeben. Obwohl ich mir bewusst bin, auch nicht annähernd eine Vollständigkeit erreicht zu haben, so ist doch das Gesammelte bereits derart, dass es geeignet erscheint, die ausserordentliche Verbreitung und Mannigfaltigkeit der Eisenkatalysen zu veranschaulichen. Die diesbezüglichen Angaben der Literatur beziehen sich in erster Linie auf Oxydations- bezw. Reduktionsprozesse:

1. Oxydation der schwefligen Säure durch Luftsauerstoff (Katalysator—Eisensalze; Meyer und Binnecker) [1]).

2. Oxydation der Schwefelverbindungen bei der technischen Reinigung des Leuchtgases (Eisenoxyd als Katalysator; Bodländer) [2]).

3. Oxydation des Jodkalis durch Bromsäure (Katalysator—Eisensalze; Schilow) [3]).

4. Oxydation des Jodkalis durch Chromsäure (Katalysator—Eisensalze; Schönbein) [4]).

5. Oxydation des Indigos durch Chlorsäure (Katalysator—Eisensalze; Schönbein) [4]).

6. Oxydation des Jodkalis durch Kaliumpersulfat (Katalysator—Eisensalze; Price) [5]).

7. Oxydation vermitttelst H_2O_2 (Katalysator—Eisensalze)
von Indigo — Schönbein [6]).
„ Jodkali — Schönbein [6]), Price [7]).

1) Fittica, Jahresber. 13. (1887).

2) Bodländer, Ueber die technische Bedeutung der Katalyse. 1904, p. 59. (Aus: Ber. über einzelne Gebiete der angewandten physikalischen Chemie.)

3) Zeitschr. f. physik. Chem. 27, 513.

4) Poggend. Annal. 105, 265.

5) Price, Inaug.-Diss. Leipzig. 1898. p. 21 etc.

6) Journ. f. prakt. Chem. (I) 75, 79; 78, 90.

7) Price, l. c. p. 17.

Digitized by Google

von Weinsäure — Fenton[1]).

„ Zucker (sehr starke Beschleunigung! Reaktion führt durch Selbsterwärmung zum Aufkochen, während ohne Katalysator der Verlauf sehr langsam vor sich geht; Cross, Bevan und Smith)[2]).

„ Glycerin
„ Glycol
„ Erythrit
„ Mannit
„ Dulcit
„ Sorbit
} [3])

8. Reduktion vermittelst Wasserstoffs von Aethylen und Acethylen (Katalysator—Eisen; v. Wilde[4]), Sabatier und Senderens[5]).

9. Reduktion des Nitrobenzols zu Anilin (Katalysator—Eisenchlorür; Bodländer)[6]).

Dass aber auch andersartige Vorgänge, wie Spaltprozesse, Synthesen und dergleichen durch Eisen, resp. Eisenverbindungen beschleunigt werden können, zeigt

1. Spaltung des H_2O_2 in $H_2O + O$ (Katalysator—Eisensulfat; Bredig)[7]).

2. Abspaltung von Sauerstoff aus chlorsaurem Kali (Katalysator—Eisensulfat; Traube)[8]).

3. Spaltung des Aethylalkohols bei hohen Temperaturen in Acetaldehyd + Wasserstoff (Katalysator Fe; Ipatiew)[9]).

4. Die Reaktion $2CO \rightleftarrows CO_2 + C$ in der Hitze wird in beiden Richtungen durch Eisen als Katalysator beschleunigt; Bodländer[10]).

5. Eisensalze wirken als Halogenüberträger; Lothar Meyer[11]).

6. Der Friedel-Craftsschen Synthese der Kohlenwasserstoffe und der Ketone liegt eine Katalyse vermittelst Eisenchlorid

1) Chem. Soc. 65, 899.
2) Chem. Centralbl. 98. b. p. 19.
3) Chemik. News. 78, 187. Proc. chem. Soc. 1898. p. 240.
4) Ber. d. d. chem. Ges. 7. 353.
5) Compt. rend. 128, 1173.
6) cf. Bodländer, Zeitschr. f. Elektrochemie 9, 733.
7) Zeitschr. f. physik. Chem. 31, 278—281.
8) cf. Bodländer, l. c.
9) Ber. d. d. chem. Ges. 35, 1047.
10) Bodländer, Ueber technische Bedeutung der Katalyse. l. c.
11) Journ. f. prakt. Chem. 34, 504.

Digitized by Google

zu grunde, indem hierbei das Eisenchlorid den Zusammentritt der Kohlenwasserstoffe mit Alkyl- oder Säurenhaloiden (unter Abspaltung von Chlor oder Bromwasserstoff) beschleunigt [1]).

Die durch diese Beispiele gezeigte Mannigfaltigkeit der katalytischen Eisenwirkung wird sich, wie wohl mit Sicherheit erwartet werden darf, noch erheblich steigern, wenn in weiterem Umfange systematische Untersuchungen auf katalytische Beeinflussungen durchgeführt sein werden. Namentlich gilt dies für das Gebiet der organischen Chemie, wo bisher katalytische Beobachtungen zumeist nur als zufällige Nebenbefunde zur Kenntnis gelangt sind.

Aus der Reihe der aufgeführten Katalysen hebt sich, schon durch ihre grosse Zahl auffallend, die Gruppe der beschleunigten Oxydationen hervor. Zumal, wenn es sich darum handelt, den Sauerstoff aus einer superoxydartigen Quelle (wie H_2O_2, Persulfat, im Sonnenlicht entstehende Autooxydationsprodukte) auf andere Stoffe zu übertragen, scheint das Eisensalz in weitem Masse als Katalysator fungieren zu können. Es sind dies gerade Prozesse von einer Form, wie sie ähnlich nach unseren heutigen Kenntnissen für die sich im Organismus abspielenden Oxydationen von der grössten Wichtigkeit sind. Fast alle Autooxydationen und auch die sonstigen langsamen Verbrennungen der leicht oxydierbaren Stoffe verlaufen, wie die genauere Verfolgung dieser Vorgänge ergeben hat, durchweg über die Zwischenstufe einer superoxydartigen Bildung. Diesen intermediären Superoxyden wird nun ganz allgemein eine wichtige Rolle bei der im Organismus erfolgenden Oxydierung der dysoxydablen Substanzen zugeschrieben, insofern als sie den Sauerstoff, den sie in superoxydartiger Form enthalten, bei ihrem Uebergang in die einfachen Oxyde als aktivierten Sauerstoff abzugeben vermögen. Dieser Vorgang, die Mitoxydation einer dysoxydablen Substanz beim Uebergang eines Peroxyds in die Oxydstufe, entspricht aber denjenigen oben angeführten Prozessen, in welchen die Eisensalze mit ziemlicher Allgemeinheit als Katalysatoren zu wirken vermochten. In Analogie zu diesen Beispielen ist es daher in hohem Grade wahrscheinlich, dass hier auch bei den Vorgängen im Organismus ein weites Feld katalytischer Beschleunigung gegeben ist.

Ob diese Katalyse der Eisensalze, d. h. die bei ihrem Zusatz erfolgende Beschleunigung der Oxydationen, auch ihrerseits auf einem ähnlichen Vorgang beruht, ob auch hier das Eisensalz zuerst wie-

1) Der wirksamste Katalysator ist hier bekanntlich Aluminiumchlorid.

Digitized by Google

derum in eine Peroxydform übergeht, die bei ihrem Rückgang zur Oxyd- resp. Oxydulstufe aktivierten Sauerstoff auf einen Acceptor überträgt, ist eine Frage, deren Entscheidung zurzeit nicht mit Sicherheit möglich ist. Zwar sind derartige vermittelnde Zwischenreaktionen bei vielen katalytischen Vorgängen dieser Art als sehr wahrscheinlich zu betrachten und für einzelne wohl in ihrer ursächlichen Beteiligung erwiesen; ob aber auf diesem Wege eine volle Erklärung dieses Gebiets der katalytischen Erscheinungen möglich sein wird, oder ob nicht vielmehr noch Wirkungen anderer Art im Spiele sind, kann erst die Zukunft entscheiden. Hier, wo es sich in erster Linie um die Tatsache der Katalyse selbst, um eine Verwertung der Möglichkeit, durch minimale Zusätze einen chemischen Vorgang in seinem Ablauf zu beschleunigen, handelt, erscheint es mir daher geboten, dasjenige auszulesen, was unabhängig von der immerhin nur als wahrscheinlich zu bezeichnenden Theorie der Zwischenprodukte als reines Material für den vorliegenden Zweck von Wert ist.

Einen zahlenmässigen Vergleich der von verschiedenen an sich indifferenten Stoffen auf den Ablauf einer Reaktion ausgeübten Wirkung gibt die folgende Tabelle, welche nach Messungen Ostwalds[1]) zusammengestellt ist. Es handelt sich um die Reaktion $HBrO_3 + 6HJ = HBr + 3H_2O + 6J$; an ihr wurden die zeitlichen Aenderungen im Reaktionsverlauf verfolgt, welche sich unter dem Einfluss des Zusatzes einer Anzahl Chloride einstellte. Bis zur Ausscheidung einer bestimmten gleichen Menge Jod vergingen:

ohne Zusatz		164	Min.
bei Zusatz von	Natriumchlorid	183	„
	Kaliumchlorid	180	„
	Ammoniumchlorid	181	„
	Magnesiumchlorid	189	„
	Strontiumchlorid	191	„
	Zinkchlorid	191	„
	Kupferchlorid	152	„ (besond. Störung durch vorübergeh. Trübung)
	Nickelchlorid	191	„
	Kobaltchlorid	191	„
	Manganchlorid	184	„
	Eisenchlorid	13	„

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 2, 128. Es sei bemerkt, dass bei den verschiedenen Zusätzen stets Lösungen einer molekular-äquivalenten Salzmenge zur Verwendung kamen.

Digitized by Google

Eisenbromid	18,9 Min.
Eisensulfat	14,7 „

Die Tabelle lässt die Beschleunigung durch den Zusatz des Eisenchlorids (um das 12,6-fache gegenüber der unbeeinflussten Reaktion) im Vergleich zu den bei den übrigen Chloriden beobachteten Ablaufszeiten sehr deutlich erkennen. Zugleich zeigen die zum Schluss in Klammern beigefügten Werte, dass eine ähnliche Beschleunigung auch bei den andern Eisensalzen wiederkehrt. In Fortsetzung dieser Ostwald schen Untersuchung hat sodann Price[1]) und später Brode[2]) für die Reaktionen $K_2S_2O_8 + 2JK = 2K_2SO_4 + J_2$ und $2JH + H_2O_2 = J_2 + 2H_2O$ durch vergleichende Messungen den Zusammenhang der katalytischen Wirkung mit dem Gehalt der Lösung an Metallionen festgestellt. Die Grösse der katalytischen Wirkung erwies sich angenähert als proportional der Konzentration der freien Metallionen. Unter Weglassung des zahlenmässigen Belegmaterials sei im besonderen angeführt, dass stark dissoziierte Eisensalze, wie z. B. Eisensulfat und andere eine kräftige katalytische Wirkung gaben, dass dagegen das Ferrifluorid, welches sich so gut wie nicht zu dissoziieren vermag, auch kaum eine Katalyse bewirkte und dass diese gänzlich bei Verwendung der komplexen Eisensalze, wie Ferrocyankali (Dissoziation in $Fe(CN)_6$ — und K-Ionen) und anderer fehlte. Ebenso übten mit einer ziemlichen Regelmässigkeit weitere Zusätze auf die Intensität der Katalyse Einflüsse aus, die der jedesmaligen Konzentrationsänderung der freien Metallionen gleichsinnig waren; so hemmte z. B. der Zusatz von Essigsäure oder Oxalsäure ganz erheblich, wie es die Bildung der komplexen Eisenacetate resp. Eisenoxalate hatte erwarten lassen. Wenn auch dieser Beziehung zwischen der Konzentration der Metallionen und der Grösse der katalytischen Wirkung eine ziemlich allgemeine Gültigkeit zukommt, so umfasst doch auch sie keineswegs alle Erscheinungen. So fügt sich ihr, wie in der Brode schen Arbeit gezeigt wird, u. a. keineswegs die schon von Schönbein gefundene Eisensulfatkatalyse bei der Bläuung der Jodkaliumstärke durch H_2O_2. Es gibt daher die obige Beziehung der Katalyse zum Metallion wohl einen wichtigen Anhaltspunkt für die Beurteilung einer katalytischen Salzwirkung; fraglos ist jedoch das freie Fe-Ion nicht die einzige Form, vermittelst derer Eisenverbindungen zu katalysieren vermögen.

1) Price, l. c.
2) Zeitschr. f. physik. Chem. 37, 257.

Digitized by Google

Aehnlich unsicher steht es mit unserer Kenntnis betreffs des Unterschiedes der katalytischen Fähigkeiten der Ferro- und Ferriverbindungen. Sowohl Price als auch Brode erhielten für ihre Reaktionen genau die gleichen katalytischen Beschleunigungen, mochten sie Ferro- oder Ferrisulfat als Katalysator verwenden. Es ist jedoch diese unterschiedslose Wirkungsweise der Ferri- und Ferrosalze wohl kaum von allgemeiner Gültigkeit; denn nicht gerade selten findet sich die Beobachtung, dass die Reaktionsbeschleunigung, die durch Oxydulsalze erreicht wurde, grösser war, als sie unter gleichen Umständen beim Oxydsalz auftrat. Ein Versuch von Manchot und Wilhelms[1]) vermag einen derartigen Unterschied in leicht kenntlicher Weise zur Anschauung zu bringen: Das Reaktionsgemisch besteht aus einer neutralen ca. 0,001 normalen H_2O_2-Lösung, die durch einige Tropfen einer verdünnten Lösung von indigosulfosaurem Natrium blaugefärbt ist und ihre Farbe ziemlich lange unverändert beibehält. Hier genügt ein Tropfen einer 0,01 Ferroammoniumsulfatlösung, um momentan, d. h. in 2—3 Sekunden, die Entfärbung herbeizuführen, während eine gleiche Ferriammoniumsulfatlösung selbst in einer Menge von 0,5 ccm noch fast eine Minute (40 Sekunden) zu der gleichen Reaktion gebraucht.

Dieser Unterschied in der Wirkung der Oxydul- und der Oxydstufe steht im engen Zusammenhang mit einer anderen Frage der Sauerstoffübertragung, mit derjenigen der Induktionswirkungen. Es gibt eine grosse Menge von Stoffen, welche eine Oxydationsvermittelung in einem bestimmten Betrage während ihrer eigenen Oxydierung auszuüben vermögen: Nehmen wir eine Substanz A und geben als Zusatz den spontan oxydierenden Stoff B, so kann, wie schon oben ausgeführt, die Oxydation zunächst zur Superoxydstufe, zur Bildung von BO_2 führen, und diese Substanz vermag bei dem Uebergang in ihre beständigere Form BO vermittelst des freiwerdenden „aktivierten" O den Stoff A zu oxydieren, sie hat somit auf ihn Sauerstoff übertragen. Trotzdem ist dies ein Vorgang, der nicht unter den Begriff der Katalyse fällt. Denn die zugesetzte Substanz B ist verbraucht worden, sie erscheint in der Gleichung $A + B + O_2 = A + BO_2 = AO + BO$ in verändertem Zustand unter den Produkten der Reaktion. Immerhin steht ein derartiger Vorgang in einem nahen Zusammenhang mit einer Katalyse. Um eine solche zu erhalten, müsste eine Substanz A Verwendung finden, welche die

1) Ber. d. d. chem. Ges. 34, 2486 etc.

Digitized by Google

Eigenschaft besässe, BO_2 in B zurückzuverwandeln, entsprechend der Gleichung $A + B + O_2 = A + BO_2 = AO_2 + B$; hier befindet sich B, der Katalysator, am Ende der Reaktion wieder in seinem ursprünglichen Zustand, und er vermag somit im stets erneuten Kreisprozesse theoretisch unbegrenzte Mengen Sauerstoff zu übertragen. Ein Beispiel, welches diese beiden Fälle scharf getrennt und zugleich durch die Farbe der Lösung kenntlich wiedergibt, ist die Sauerstoffübertragung durch Cersalze, welche von Job[1]) einer eingehenden Untersuchung unterzogen wurde. Der erste Fall, derjenige der einfachen Sauerstoffübertragung, ist verwirklicht bei einer Mischung von alkalischer Cerosalzlösung mit arseniger Säure: Schüttelt man diese an der Luft, so tritt zunächst Cerperoxydbildung ein, die Lösung wird rot; nach einiger Zeit weiteren Schüttelns verschwindet aber diese Farbe und geht unter gleichzeitiger Oxydierung der arsenigen Säure zu Arsensäure in eine dauernde gelbe Färbung über, die Farbe des Cerisalzes. Da diese Oxydationsstufe nicht weiter als Sauerstoffüberträger zu wirken vermag, so ist die Reaktion beendet, sobald die ganze Menge des Cerosalzes einmal den Weg über das Peroxyd zum Cerisalz zurückgelegt hat (Induktionswirkung). Anders aber gestaltet sich der Vorgang, wenn statt der arsenigen Säure Glycose als Acceptor verwandt wird. Zwar tritt auch hier beim Schütteln die durch die Rotfärbung sich kundgebende Peroxydbildung auf; bei ruhigem Stehen aber verschwindet diese Farbe sehr bald, indem die Lösung wieder völlig klar wird. Es hat sich sonach nicht das (gelbe) Cerisalz, sondern vielmehr das farblose Cerosalz gebildet. Der Acceptor Traubenzucker hat durch Aufnahme des gesamten Sauerstoffs die völlige Rückverwandlung des Cersalzes in seinen ursprünglichen Zustand bewirkt. Der Prozess kann bei erneutem Schütteln in der geschilderten Weise wieder vor sich gehen: Es ist dies das charakteristische Bild einer Uebertragungskatalyse; der Katalysator, der am Anfang und am Ende der Reaktion sich gleich ist, wirkt hier durch Vermittlung von Zwischenreaktionen. Zugleich aber gewährt das angezogene Beispiel einen Einblick in den Uebertragungsmechanismus, der den verschiedenen Wert der einzelnen Oxydationsstufen, wie er sich oben bei den letztgenannten Eisenkatalysen geltend machte, erkennen lässt.

Ebenso wie die durch die reinen Metalle ausgeübten Katalysen sind auch die unter dem Einfluss der Metallsalze erfolgenden Reak-

1) Compt. rend. 134, 1052; 136, 45.

Digitized by Google

tionsbeschleunigungen in hohem Grade von dem Medium abhängig, in dem die Untersuchung vorgenommen wird. Von der einschneidendsten Bedeutung erweist es sich, ob die Lösung sauer, ob sie alkalisch ist. Auch hier hat wieder Bredig[1]) für die H_2O_2-Katalyse des Eisensulfates und anderer Metallsalze sehr wertvolle Messungen angestellt. Er fand, bei vergleichenden Versuchen betreffs dieser Reaktion, dass in alkalischer Lösung die von ihm geprüften Sulfate eine abnehmende Wirkung nach der Reihe der Metalle Mangan, Kobalt, Kupfer, Eisen ausübten. Während somit in alkalischer Lösung das Eisen die geringste katalytische Reaktionsbeschleunigung lieferte, war gerade umgekehrt in saurer Lösung das Eisensulfat das wirksamste aller zugesetzten Sulfate; für die andern Metallsalze galt jetzt die Reihe: Kobalt, Kupfer, Mangan, Nickel. Aber auch der Grad der sauren Reaktion ist für die Eisensulfatkatalyse von ganz erheblichem Einfluss; schwache Säure wirkt am günstigsten, stärkere hemmt wieder in hohem Masse. So fand Bredig unter sonst gleichen Verhältnissen nach Zusatz von 0,01 normaler $FeSO_4$ als Katalysator die folgenden Differenzen in der prozentualen Zersetzung des H_2O_2:

	Zersetzung in:		
Säurenmenge der Lösung	30 Min.	90 Min.	180 Min.
0,002 norm. H_2SO_4	74,3 %	93,0 %	—
0,05 norm. H_2SO_4	9,0 %	—	46,5 %

Noch eigenartiger und trotz der scheinbaren Verwandtschaft der zu grunde liegenden Reaktionen abweichend ist das Verhalten des Eisensulfates in seiner Rolle als Katalysator bei der Sauerstoffübertragungsreaktion zwischen H_2O_2 und Jodkalistärke[2]). Bei dieser Reaktion wirkt in neutraler Lösung das Eisensulfat ganz ausserordentlich beschleunigend: „Um durch eine $^1/_{10\,000}$ normale Peroxydlösung die Bläuung guter Jodkalistärke innerhalb weniger Minuten zu erhalten, genügen in neutraler Lösung die geringsten Mengen Ferrosulfat (auch Ferrisulfat); die Bläuung trat noch sehr rasch auf, wenn im Reaktionsgemisch 1 Mol Ferrosulfat auf 100 000 Liter kam". Aber wenige Tropfen Säure genügten, um selbst erheblich grössere Mengen Ferrosulfat unwirksam zu machen. Von besonderem Interesse ist es nun, dass, wie M. Traube fand, diese Wirkung des Eisensulfats auch in saurer Lösung bei einem weiteren Zusatz von Kupfersulfat wieder mit grosser Heftigkeit auftritt. Hierzu ge-

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 31, 278—281.

2) Zeitschr. f. physik. Chem. 37, 258, 270—75. (Brode.)

Digitized by Google

nügt schon, wie die Brodeschen Messungen[1]) zeigen, die geringsten Kupfersulfatspuren. „Hier macht sich 1 Mol Kupfersulfat noch in einer Konzentration von 100 000 Litern deutlich bemerkbar.“ Diese Wirkung des Kupfers ist um so auffälliger, weil das Kupfersalz selbst nur wenig (etwa 100 mal so schwach wie das Eisensulfat) die Reaktion katalysiert. Das Beispiel zeigt, dass auch Stoffe, die für sich allein kaum katalysieren, ganz erhebliche Beschleunigungen der Katalysatorenwirkung hervorzurufen vermögen. Es besteht somit auch für die Metallsalzkatalyse eine ähnliche Abhängigkeit von dem Medium, wie sie für die kolloidale Platinlösung und für die Hämasenwirkung bekannt ist; nur tritt sie bei dem einfachen Salz ungleich seltener in die Erscheinung.

Derartige Beeinflussungen der katalytischen Wirkungen können auf zweierlei Art zustande kommen. Zunächst kann eine Veränderung des Mediums, in dem sich die Katalyse vollzieht, die allgemeinen Bedingungen der Reaktion beeinflussen, sie kann sie ungünstiger, aber auch (ev. wieder katalytisch) günstiger gestalten. Oft ist jedoch eine direkte Aenderung im Zustand des Katalysators die Ursache des abweichenden Verlaufes der Katalyse. Zwar ist bei den Salzen jene Art der Oberflächenänderung, wie sie oben bei den kolloidalen Metallen in ihrer Rückwirkung auf die Katalyse ihre Besprechung fand, nicht vorhanden; aber den chemischen Einwirkungen von Zusätzen sind sie in gleicher Weise ausgesetzt. Für den Fall, dass der Zusatzstoff eine chemische Reaktion mit dem Katalysator eingeht und ihn in eine katalytisch unwirksame Form überführt, steht die Menge des zur Aufhebung der Katalyse ausreichenden Zusatzstoffes in einem bestimmten einfachen Verhältnis zur Menge des Katalysators. Es ist daher, wenn es sich um Katalysen handelt, die durch minimale Spuren einer katalysierenden Substanz hervorgerufen werden, ebenfalls nur eine entsprechend winzige Menge des Zusatzstoffes erforderlich, um die Wirkung zu paralysieren. Innerhalb welcher Grenzen derartige gegensätzliche Wirkungen noch messbare Differenzen in der Reaktionsgeschwindigkeit hervorzubringen vermögen, ist durch die Untersuchung von Titoff und Luther[2]) gezeigt worden. Es genügt, darauf hinzuweisen, dass die von diesen Autoren gefundenen Werte, speziell beim Kupfer, weit jenseits der Grenze der direkten quantitativen Analysierbarkeit gelegen sind.

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 37, 258, 270—75 (Brode).

2) Zeitschr. f. physik. Chem. 45, 647.

Digitized by Google

Nicht so reichlich wie bei den Eisensalzen ist das Material, welches über die katalytischen Wirkungen der Silberverbindungen bekannt geworden ist.

Beim Silber wird eine kräftige katalytische Wirkung fast nur bei Verwendung des Metalles selber beobachtet. In seiner kolloidalen Form vermag es, wie schon oben gestreift wurde, in sehr energischer Weise die H_2O_2-Zersetzung (Bredig), die Terpentin-Guajac-Reaktion (Schade), die Oxydation des Pyrogollols (Schade) und anderer ähnlicher Stoffe zu katalysieren; von dem Silberpulver ist ferner der katalytische Einfluss auf die Inversionsgeschwindigkeit des Rohrzuckers [1]), auf die Oxydation desselben Stoffes [1]), sowie auf die Oxydation der Oxalsäure [2]) bekannt. In den Salzen kehrt aber nach den vorliegenden Untersuchungen die katalytische Fähigkeit nur vereinzelt wieder. Das Argentum citricum vermag die Terpentin-Guajac-Reaktion um ein Geringes zu beschleunigen (Schade). Ferner hat Schaer [3]) mit dem Silbernitrat eine Beschleunigung der Reaktionen H_2O_2 + Indigo und H_2O_2 + Aloin erhalten. Aber die Zahl der Katalysen, welche ich bislang habe auffinden können, ist erschöpft, wenn ich als letzte die allerdings stürmische Einwirkung der Silbersalze auf die Zersetzung des Ammoniumpersulfats in ammoniakalischer Lösung anführe [4]). Wie vollständig resp. wie unvollständig mit diesen Beispielen die katalytischen Wirkungen des Silbers und der Silbersalze wiedergegeben sind, lässt sich zur Zeit auch nicht annäherungsweise abschätzen. Dies wird erst möglich sein, wenn eine systematische Untersuchung des ganzen Gebietes vorliegt. Was wir jetzt als Material in der Literatur auffinden konnten, ist im Grunde nicht viel mehr als das, was sich unter dem Spiel des Zufalles aus gelegentlichen Beobachtungen ergeben hat.

Umfangreicher sind dagegen wiederum die Beobachtungen, die am Quecksilber und seinen Verbindungen über katalytische Wirkungen gemacht wurden. Von dem Metall Quecksilber ist schon oben die katalytische Fähigkeit der Sauerstoffübertragung im Anschluss an meine früheren Versuchsergebnisse besprochen worden; es wurde zugleich gezeigt, wie mit der Zunahme

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 21, 486; 33, 47.
2) Ibidem, 28, 719 (Sulc).
3) Lieb. Annal. 323, 32.
4) Dammer, Handbuch d. anorg. Chemie.

Digitized by Google

der Oberflächenentfaltung (feine Verreibung, Hyrgol) die Grösse der katalytischen Wirkung bis zu hohen Beträgen anstieg.

Aber auch den Salzen dieses Metalles ist, wie ich in früheren Versuchen an dem Beispiel des Sublimats bei der Guajacoxydation feststellen konnte, die Fähigkeit katalytischer Beeinflussungen eigen. Was ich an derartigen Wirkungen aus der auf diesem Gebiet rasch anwachsenden Literatur habe zusammenstellen können, sei hier angefügt:

1. Die Oxydation einer Pyrogallollösung wird durch Spuren Sublimats katalysiert (Stassano)[1]).

2. Die Oxydierung des Indigos durch H_2O_2; Katalysator: Sublimat (Stassano)[1]).

3. Reduktion von Goldchlorür durch Polyphenole; Katalysator: Sublimat (Stassano)[1]).

4. Die katalytische Zersetzung des H_2O_2 durch kolloidales Gold wird durch Spuren von Sublimat noch weiter beschleunigt (Bredig[2]), bestätigt von Henri und Stodel).

5. Die Oxydation der Manganosalze; Katalysator: Sublimat (Trillat)[3]).

6. Die Reaktion $C_2H_2 + H_2O = CH_3CHO$ wird durch Quecksilberbromid als Katalysator beschleunigt (Kutscheroff)[4]).

7. Die Friedel-Craftssche Synthese aromatischer Kohlenwasserstoffe: $C_6H_6 + CH_3Cl = C_6H_5CH_3 + HCl$ wird neben Aluminiumchlorid und Eisenchlorid auch durch Quecksilberchlorid katalysiert (cf. Herz)[5]).

8. Bei der Reaktion $2C_2J_2 = C_2J_4 + C_2$ (Spaltung des Dijodacetylens) wirkt Quecksilberjodid als Katalysator[6]).

9. Die Reaktion $2SO_2ClOH \rightleftarrows H_2SO_4 + SO_2Cl_2$ (Spaltung der Chlorsulfonsäure in Schwefelsäure und Sulfurylchlorid) wird durch Mercurosulfat katalysiert[7]).

10. Die synthetische Darstellung des Indigos, ein technisch sehr wichtiger Prozess, ist ermöglicht worden durch die katalytische Wir-

---

1) Compt. rend. Soc. Biol. 1905. p. 891—893.
2) Bredig, Anorgan. Fermente 1901.
3) Compt. rend. Soc. Biol. 1903.
4) Ber. d. d. chem. Ges. 14, 1540.
5) cf. Herz, Die Lehre von der Reaktionsbeschleunigung (Katalyse) p. 11.
6) Ber. d. d. chem. Ges. 1904, III, 3460 (Schenk, Litzendorff).
7) Ibidem, 34, 3509 (Ruff).

Digitized by Google

kung der Quecksilbersalze bei der Oxydation des Naphthalins durch Schwefelsäure[1]).

11. In ähnlicher Weise wie hier wird bei der Kjeldahlschen Stickstoffsbestimmungsmethode die Oxydation der organischen Substanzen durch Zusatz von Quecksilbersalzen als Katalysatoren beschleunigt[1]).

Diese beiden letztgenannten Katalysen sind von Bredig und Braun[1]) einer exakten Messung unterzogen worden. Die Beschleunigung erwies sich im allgemeinen proportional der Menge der zugesetzten Salze. Beim Anilinsulfat wurde die Geschwindigkeit der Oxydation durch Schwefelsäure bei Anwesenheit von 0,5 ‰ Quecksilbersulfat annähernd verdreifacht, beim Naphthalin durch 1 ‰ Quecksilbersulfat verfünffacht. Die Oxydationsstufe des Quecksilbers war ohne Einfluss, vielleicht weil die Mercuroverbindung durch Schwefelsäure in der Hitze sofort in die Oxydstufe übergeführt wurde, und daher in der gleichen Form wie die direkt als Mercurisalz zugegebene Verbindung zur Wirkung kam. Besonders interessant sind die Bredigschen Vergleichsresultate, die in der folgenden Tabelle eine verkürzte Wiedergabe finden.

1. Oxydation von Anilinsulfat durch Schwefelsäure:

Bis zur Oxydierung einer bestimmten Menge waren erforderlich:

ohne Zusatz		208 Min.
mit Zusatz (äquimolekulare Menge der einzelnen Salze) von		
	Hg_2SO_4	13,8 Min.
	$CuSO_4$	17,3 „
	$FeSO_4$	142 „
	$MnSO_4$	200 „

2. Oxydation von Naphthalin durch Schwefelsäure:

Hier erwies sich das Quecksilber dem Kupfer noch mehr überlegen: bei Zusatz von

	Hg_2SO_4	41 Min.
	$CuSO_4$	126 „

Diese Zusammenstellung zeigt, dass auch dem Quecksilber und seinen Salzen in erheblichem Masse katalytische Eigenschaften zukommen. Durch einen besonderen Umstand erhalten aber diese Beobachtungen ein noch erhöhtes Interesse. Denn gerade für die den Körperverhältnissen am nächsten stehende Versuchsanordnung, für die Oxydation der Guajactinktur und ähnlicher Stoffe, ist von Schlagdenhauffen[2]) und von Schaer[3]) eine ausserordentliche

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 46, 502.
2) Union pharmaceutique 15, 37.
3) Liebigs Annalen 323, 59.

Digitized by Google

Steigerungsfähigkeit der katalytischen Wirkung konstatiert worden. Wird zu einer Mischung eines Quecksilbersalzes (z. B. Sublimat) mit einer Guajacemulsion die Spur eines Alkaloids zugesetzt, so zeigt sich die katalytische Wirkung des Quecksilbersalzes um ein Vielfaches erhöht. Diese Aktivierung der katalytischen Fähigkeit des Quecksilbersalzes ist derartig auffallend und erfolgt ganz allgemein durch die Gegenwart so kleiner Mengen von Alkaloiden, dass Schlagdenhauffen die Mischung von Guajactinktur und Quecksilbersalz als ein empfindliches Reagenz zur Unterscheidung von Alkaloiden und von Bitterstoffen glycosidischer Natur aufgestellt hat. Bei der Wichtigkeit dieser Beobachtung möchte ich nicht unterlassen, das Ergebnis der Nachprüfung und weiteren Untersuchungen, welche Schaer betreffs dieser Angaben in einer neueren Arbeit[1]) angestellt hat, citando beizufügen. „Erwähnenswert sind bei verschiedenen durch das Mercurichlorid bedingten Oxydationserscheinungen die stark aktivierenden Wirkungen gewisser alkalisch reagierender Substanzen, so namentlich der Mehrzahl der Alkaloide (auch wenn dieselben keinerlei Abscheidungen von Quecksilberoxyd in der Sublimatlösung herbeiführen!), sowie anorganischer schwach basischer Stoffe, wie z. B. der unlöslichen Jodcarbonate, kleinster Mengen der Acetate und Borate der Alkalien etc. Die in einem Gemische von konzentrierter Mercurichloridlösung mit alkoholischer Guajacharztinktur durch verschiedene Pflanzenbasen bewirkte starke Bläuung, wurde vor Jahren bereits durch Schlagdenhauffen beobachtet und zur Aufstellung eines neuen allgemeinen Reagens zur Unterscheidung von Alkaloiden und von Bitterstoffen glycosidischer Natur benutzt, damals aber nicht weiter verfolgt. Bei einer vorläufigen Versuchsreihe, deren weitere Ausführung den Gegenstand einer späteren Studie bilden soll, konnte festgestellt werden, dass das Mercurichlorid nicht allein dem Guajacharze gegenüber durch Pflanzenbasen, sowie durch die erwähnten Carbonate u. s. w. stark aktiviert wird, sondern dass ein analoger Einfluss dieser Substanzen auch bei anderen oxydierbaren Stoffen, wie z. B. bei Pyrogallol (durch Auftreten einer purpurbraunen Färbung) sowie bei Aloin (hier freilich in erheblich schwächerem Masse und nur in der Wärme) zu konstatieren ist. Die Beobachtung zeigt, dass in der Tat schon sehr geringe Mengen verschiedenster Pflanzenbasen, selbst solcher mit kaum wahrnehmbarer alkalischer Reaktion, genügen, um die Mercurichlorid-

1) Liebigs Annalen 323, 59.

Digitized by Google

lösung in Gegenwart von Guajacharzlösung in auffälliger Weise zu aktivieren, sodass die seinerzeit vom oben genannten Autor vorgeschlagene Verwendung dieses Verhaltens zur Erkennung von Alkaloiden und Unterscheidung von neutralen Glycosiden und Bitterstoffen durchaus gerechtfertigt erscheint und nur durch den Umstand an Wert verliert, dass eine ganze Reihe anderweitiger Stoffe von basischem Charakter in analoger Weise wirken" (pag. 59).

Wenn ich nunmehr an die Zusammenfassung der hier gegebenen Einzelreaktionen herantrete, so bedarf noch vorher ein Punkt von allgemeinerer Bedeutung einer kurzen Besprechung. Es ist in den aufgeführten Beispielen fast vorwiegend von Oxydationsreaktionen die Rede gewesen; mit dieser Bezeichnungsart ist jedoch nur die eine Seite jener Vorgänge zum Ausdruck gebracht worden. Denn eine jede Reaktion, die zur Oxydation des einen der reagierenden Produkte führt, stellt, von der anderen Seite betrachtet, eine Reduktion dar. Da von diesen beiden Wirkungen die eine nicht ohne die andere möglich ist, so ist es klar, dass eine katalytische Beschleunigung der Oxydation zugleich eine solche einer Reduktion bedeuten muss. Es ist daher zweckmässig, statt schlechthin von Oxydationsvorgängen von Oxydations-Reduktionsvorgängen zu sprechen.

Das Gesamtergebnis dieses Abschnitts lässt sich in die folgenden Sätze zusammenfassen:

1. Sowohl dem Eisen, dem Silber und dem Quecksilber als auch manchem der Derivate dieser Metalle kommen für eine grosse Zahl von verschiedenartigen Reaktionen katalytische Wirkungen zu; am häufigsten macht sich ein derartiger Einfluss bei Oxydations-Reduktionsprozessen bemerkbar.

2. Den grössten Umfang scheinen die Eisenkatalysen zu besitzen; auch sie äussern sich in erster Linie in der Beschleunigung von Oxydations-Reduktionsvorgängen. Vor allem sind es die Salze dieses Metalles, welche in hohem Grade, speziell für Vorgänge von der Art einer Sauerstoffübertragung, katalytisch zu wirken vermögen.

3. Beim Silber ist die überwiegende Zahl der Katalysen am Metall selber beobachtet; zumal in der Form einer kolloidalen Lösung ist es ein energischer Katalysator für eine Reihe von Oxydationsprozessen.

4. Das Quecksilber ist sowohl als Metall (ganz beson-

Digitized by Google

ders in feiner Verreibung oder in kolloidaler Lösung) als auch in seinen Salzen ein wirksamer Katalysator. Für die Quecksilbersalzkatalysen ist es von Wichtigkeit, dass sie durch eine grosse Anzahl von häufig vorkommenden Stoffen, namentlich von Alkaloiden in hohem Masse aktiviert werden können.

Die Fähigkeit katalytischer Reaktionsbeschleunigungen ist somit für diese drei Metalle, resp. ihre Derivate, eine ziemlich verbreitete. Sie ist keineswegs, wie es zuweilen angenommen zu sein scheint, an einen bestimmten physikalischen Zustand jener Stoffe, wie etwa deren kolloidale Form gebunden. Wohl ist diese Verteilungsart dank der ihr eigenen enormen Oberflächenentfaltung eine der Zustandsformen, in der die katalytische Wirkung besonders stark und häufig in die Erscheinung tritt. Nicht aber kann sie als eine der Vorbedingungen zum Zustandekommen der Katalyse gelten; denn neben ihr sind es bald gelöste Salze resp. deren Ionen, bald auch noch andere Verbindungen, welche eine katalytische Reaktionsbeschleunigung bewirken. Viele dieser Vorgänge sind durchaus spezifischer Art, insofern als die einzelne Reaktion nur unter ganz bestimmten Bedingungen sich durch diesen oder jenen Stoff katalysierbar erweist und insofern als jedem Katalysator ein streng individuell begrenztes Gebiet von Reaktionen, bei denen er katalytisch zu wirken vermag, zukommt.

B. Medizinisch-therapeutischer Teil.

Für die Frage, ob die vorstehend zusammengefassten katalytischen Wirkungen der Metalle und der Metallsalze, resp. diesen Wirkungen ähnliche Beeinflussungen, auch bei den sich im menschlichen Körper abspielenden Intraorganreaktionen von Bedeutung zu sein vermögen, ist das Verhalten der Eiweissverbindungen dieser Stoffe von grosser Wichtigkeit. Denn bei der medikamentösen Einverleibung der genannten Metalle und Metallsalze wird, wie man wohl im allgemeinen anzunehmen berechtigt ist, mit dem Eintritt der Resorption eine Bindung an einen Eiweisskomplex eintreten. Ich habe daher auch mit Albuminaten Versuche auf katalytische Wirkungen angestellt.

Digitized by Google

Dem Eiweiss an sich ist, wie bekannt, trotz seines kolloidalen Zustandes, für Oxydations-Reduktionsvorgänge und auch sonst keine katalytische Fähigkeit eigen. Wohl aber habe ich derartige Fähigkeiten an den Verbindungen des Eiweisses mit den obigen Metallen in zum Teil ausgesprochener Weise konstatieren können.

Zu meinen ersten Versuchen nahm ich das Quecksilberalbuminat (Merck), da dieses vor den ähnlichen Präparaten des Eisens den Vorteil der Farblosigkeit aufwies. Wird aus Quecksilberalbuminat unter leichtem Erwärmen eine konzentrierte wässerige Lösung bereitet und dieser einige Tropfen Guajactinktur und Terpentinöl zugesetzt, so zeigt sich schon nach einigen Minuten regelmässig deutliche Umfärbung zum Blau. Die katalytische Fähigkeit, die dem Metall und den Metallsalzen eigen war, kehrte somit in diesem Beispiele auch in der entsprechenden Albuminatverbindung wieder.

Sodann habe ich meine Versuche auf die Eisen-Eiweissverbindungen ausgedehnt und zunächst unter den gleichen Bedingungen das Eisenalbuminat (Merck) untersucht. Auch hier trat eine katalytische Beschleunigung ein; nur war die Beurteilung des Eintritts der Bläuung bei der störenden Eigenfarbe der Eisenalbuminatlösung derart erschwert, dass der Ausfall des Experimentes oft in Frage gestellt erschien. Aber in einem anderen Eiseneiweisspräparat, dem Fersan, einem Acidalbuminat, habe ich einen Stoff gefunden, welcher schon in sehr grosser Verdünnung, wo die Eigenfarbe nicht mehr als störend in Betracht kommt, mit einer ähnlichen Intensität wie das Hämoglobin die katalytische Sauerstoffübertragung zu bewirken imstande ist.

Diese Versuche (Schade 1904), welche inzwischen durch die unten folgenden Beobachtungen Dieterichs noch einen weiteren Ausbau erfahren haben, scheinen mir in therapeutischer Beziehung nach zwei Richtungen hin von Interesse zu sein.

Einmal bringen sie den Nachweis, dass die Bindung der Metalle an einen Eiweisskomplex kein Vorgang ist, der das Zustandekommen katalytischer Wirkungen ausschliesst.

Sodann aber sind gerade diese Untersuchungen geeignet, als Bindeglied zwischen der einfachen anorganisch bedingten Katalyse und der sauerstoffvermittelnden Wirkung des Hämoglobins zu dienen. Sie zeigen, dass die Einführung eines Metalles, wie z. B. des Eisens, in die Molekülgruppe des Eiweisses dieses zu ähnlichen Effekten befähigt, wie sie uns von den im Organismus gebildeten Oxydasen, speziell von dem Hämoglobin, schon seit langem als fermentative

Digitized by Google

Wirkungen bekannt sind. Der Umstand, dass nun auch in diesen Organsubstanzen, ganz besonders in dem Hämoglobin, das Eisen als ein regelmässiger und wesentlicher Bestandteil vorhanden ist, legt es nahe (cf. Spitzer und Bertrand), auch hier für die sauerstoffübertragende Kraft im letzten Grunde eine katalytische Eisenwirkung zu vermuten. Dies wird um so mehr wahrscheinlich, als es gelingt, bei dem stufenweisen Abbau des Hämoglobins ein Zusammengehen der katalytischen Fähigkeit mit dem Eisengehalt zu konstatieren. Denn ebenso wie das Hämoglobin selbst ist auch dessen eiweissfreier, aber das Eisen enthaltender Abkömmling, das Hämatin von Ostwald[1]) als zur Sauerstoffübertragung befähigt gefunden; ferner habe ich[2]) in der Aschsubstanz des Hämoglobins das Fortbestehen der katalytischen Fähigkeit nachweisen können. Es handelt sich somit um eine Oxydations-Reduktionsprozesse beschleunigende Wirkung, welche den Gliedern der folgenden Skala gemeinsam ist: Metallisches Eisen[3]), Eisensalz, Hämatin, synthetisches Eisenalbuminat, Hämoglobin. Wenn es mir auch sicher erscheint, dass in allen diesen Substanzen das Eisen an der katalytischen Wirkung ursächlich beteiligt ist, so muss doch andererseits betont werden, dass bei der Verschiedenartigkeit der genannten Stoffe die Form des Metalles, von der die katalytische Wirkung ausgeübt wird, wohl kaum eine einheitliche wird sein können. Mag aber auch hinsichtlich der Art des Zustandekommens der einzelnen hier genannten Katalysen eine Verschiedenartigkeit vorliegen, in ihrem chemischen Endeffekt zeigt die durch das metallische Eisen katalytisch beschleunigte Reaktion keinen Unterschied gegenüber der durchs Hämoglobin beeinflussten.

Die im Prinzip mögliche Ersetzbarkeit einer Oxydase durch einen Katalysator muss nun für therapeutische Fragen grosses Interesse beanspruchen, insofern als es unter der Zahl der medikamentösen Metallpräparate nicht wenige sind, die nach den obigen Untersuchungen zu katalytischen Wirkungen befähigt erscheinen. Da sich diese Wirkungen zumeist auf Oxydations-Reduktionsprozesse, mithin auf eine der wichtigsten Arten der im Körper ablaufenden Vorgänge beziehen, so erweist es sich als eine Notwendigkeit, bei der Beurteilung der pharmakologischen Wirkung eines derartigen

1) Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte. Hamburg. 1901. I. p. 200.
2) Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 36 (Schade).
3) Schade, l. c.

Digitized by Google

Präparates neben den sonst bekannten Eigenschaften desselben auch dessen katalytische Fähigkeiten zu berücksichtigen. Speziell betreffs der Eisen-, der Silber- und der Quecksilbertherapie gilt es, zu prüfen, ob die Einbeziehung der katalytischen Befunde in den Kreis der Betrachtung die unerklärten, lediglich empirisch erkannten Wirkungen dieser Metalle unserm Verständnis näher zu bringen vermag.

Besonders bei der **Eisentherapie** liegt es nahe, an die Mitwirkung katalytischer Beeinflussungen zu denken. Wenn auch der direkte experimentelle Nachweis einer solchen Wirkungsweise des Eisens im Organismus bisher nicht hat erbracht werden können, so ist doch die oben gezeigte Analogie zwischen der Eisenkatalyse und der Wirkung des Hämoglobins, überhaupt allgemein der Oxydasen, eine derartig weitgehende, dass es nicht angängig ist, wenn man dort, wo die Oxydasen als wirksam erkannt wurden, katalytische Wirkungen einfacherer Art für ausgeschlossen erklären wollte. Man muss vielmehr annehmen, dass das Eisen, falls es in einer katalytisch wirksamen Form in den Körper hineingelangt, einen funktionellen Ersatz für den fehlenden physiologischen Katalysator, das Hämoglobin, zu bieten vermag. Die Wirkung kann zunächst rein additiv aufzufassen sein, insofern als die katalytische Wirksamkeit des als Medikament zugeführten Eisens sich zu derjenigen des vorhandenen Hämoglobins addiert. Daneben scheint mir jedoch auch die Möglichkeit eines weitergehenden, die Summenwirkung überragenden Erfolges vorzuliegen. Wenigstens glaube ich in diesem Sinne die schon oben S. 44 angeführten Versuche Bertrands betreffs des dem Eisen nahestehenden Mangans deuten zu sollen. Dieser Autor konnte zeigen, dass die Lakkase, wenn er ihr den grössten Teil des wirksamen Bestandteiles, des Mangans, durch geeignete Behandlung entzogen hatte, durch nachherigen Zusatz eines Mangansalzes wieder zu Oxydasenwirkungen befähigt wurde, und zwar in einem weit höheren Grade, als es der Wirkung des Salzzusatzes an sich entsprach. Die von ihm an Hydrochinonlösungen angestellten Messungen, welche sich auf die in gleichen Zeiten unter gleichen Verhältnissen (in 6 Stunden bei 15°) absorbierten Sauerstoffmengen beziehen, führten zu folgendem Ergebnis:

1. Bei katalytischer Wirkung der manganarmen Lakkase — 0,2 ccm.

2. Bei Wirkung derselben Lakkase nach Zusatz von Mangansulfat (entsprechend 1 mg Mn) — **6,3** ccm.

3. Bei Wirkung des Zusatzes allein 0,3 ccm.

Digitized by Google

Wie eine derartig erhöhte Wirkung zustande kommt, ob in dem Eiweisskomplex der Oxydasen besonders günstige Bedingungen für die katalytische Funktion des betreffenden Metalles vorliegen, ob vielleicht eine Art „Coferment", wie es Bertrand annimmt, im Spiele ist, muss vorerst eine offene Frage bleiben. Immerhin aber scheinen mir diese Beobachtungen wegen ihrer Analogie mit den Verhältnissen der Eisendarreichung bei Hyphämoglobinämie ein besonderes Interesse zu beanspruchen, und es wäre erwünscht, in ähnlich quantitativer Weise auch das katalytische Verhalten der an ihrem Hämoglobin verarmten Blutkörperchen gegenüber Eisensalzzusätzen zu prüfen.

Soweit die katalytische Komponente in der therapeutischen Wirkung der Eisenpräparate massgebend ist, muss der Wert des Medikamentes von dem Grade der katalytischen Fähigkeit abhängig sein. Wie sehr diese bei den verschiedenen im Handel befindlichen Eisenmedikamenten variiert, zeigt die folgende Tabelle, welche nach den Messungen des Herrn Dr. K. Dieterich-Helfenberg[1]) zusammengestellt ist. Die Reaktionen wurden in der Weise ausgeführt, dass zu 10 Tropfen einer Guajacharztinktur 5 Tropfen Terpentinöl und dann 1 ccm einer so verdünnten Eisenlösung beigefügt wurde, dass noch gerade eine Blaufärbung eintrat. Da bei einigen Präparaten sich schon ohne Terpentin die Bläuung einstellte, wurde bei diesen auch unter Weglassung desselben eine Messung vorgenommen. Zur Hervorrufung der Blaufärbung war je 1 ccm der folgenden Lösung erforderlich:

	Konzentration	Fe %	Mn %
Liqu. Ferr. sesquichlor . . . (ohne Terpentin 1 : 10 000)	1 : 60 000	0,00017	
Extr. ferr. pomat.	1 : 20 000	0,0003	
Ferr. albu minat (1 g mit 20 Tropfen HCl in 50 ccm Wasser unter Erwärmung gelöst) . . (ohne Terpentin 1 : 1000)	1 : 10 000	0,0004	
Liqu. ferr. mangan. Sacch. . . (ohne Terpentin 1 : 300)	1 : 300	0,002	0,00033
Liqu. ferr. mangan. pept. . .	1 : 100	0,006	0,001
Liqu. ferr. pepton. versüsst .	1 : 80	0,005	
Liqu. ferr. albuminat versüsst .	keine Bläuung		
Liqu. ferr. dialysati	keine Bläuung.		

1) Nach brieflicher Mitteilung und mit gütiger Erlaubnis des Autors.

Digitized by Google

Die katalytische Fähigkeit der einzelnen Eisenpräparate schwankt somit innerhalb der weitesten Grenzen. Bei einzelnen von ihnen ist sie in einer ähnlichen Grössenordnung vorhanden wie beim Blut selber (bei defibriniertem Blut und Verdünnung mit Wasser genügt ca. 1 : 25 000 zur Hervorbringung der Reaktion); bei andern fällt dagegen die Katalyse ungleich geringer aus oder fehlt gar gänzlich. Worauf diese enorme Verschiedenartigkeit beruht, lässt sich nicht allgemein beantworten. Interessant ist es, dass das Eisenhydroxyd trotz der kolloidalen Form, in welcher es sich in den Liqu. ferr. dialysati befindet, keine Reaktionsbeschleunigung bedingt. Für die Wirkung des Eisenalbuminats scheint ferner die Beobachtung des hemmenden Einflusses eines Zuckerzusatzes auf die Möglichkeit zu verweisen, dass hier das freie Eisenion der Träger der katalytischen Fähigkeit ist, da in diesem Falle die Hemmungswirkung als eine Folge der Bindung des Eisens an den Zucker verständlich erscheinen würde.

So wichtig auch die hier zu Tage tretenden Differenzen in den katalytischen Fähigkeiten sind, so ist doch andererseits die Bedeutung dieser Messungen für unser therapeutisches Handeln nur von sehr bedingtem Wert. Denn es wäre verfehlt, diese Zahlen als ein direktes Mass für die katalytische Wirksamkeit der Eisenmedikamente im Körper zu betrachten. Nicht der Grad, in welchem ein Präparat an sich zu katalytischen Wirkungen befähigt ist, kann hier massgebend sein. Das entscheidende Moment ist vielmehr darin zu suchen, ob sich das zugeführte Eisen nach der Resorption in einer zur Katalyse geeigneten Form findet und in einer solchen längere Zeit sich zu erhalten vermag. In den hier vermutlich bestehenden Unterschieden, die sich jedoch noch nicht experimentell haben fassen lassen, ist mit Wahrscheinlichkeit der Grund dafür gelegen, weshalb nicht jede eisenhaltige Substanz, vor allem nicht das oft fest gebundene Eisen der Nahrung zur Ausübung einer Heilwirkung imstande ist. Einen besonderen Vorzug aber scheint mir die als Konsequenz der katalytischen Versuche gewonnene Erklärung der Eisenwirkung dadurch zu bieten, dass sie im Einklang mit der klinischen Erfahrung die quantitativen Verhältnisse der Eisenzufuhr an Wichtigkeit zurücktreten lässt und es verständlich macht, wie der Erfolg fast lediglich von der Qualität des inkorporierten Metallpräparates abhängt.

Diese Wirkung des Eisens muss in erster Linie dem Blut und den zum Blutsystem gehörigen Organen zugute kommen. Denn in

Digitized by Google

diesen Teilen wird das zugeführte Eisen, wie die quantitativen Untersuchungen namentlich Quinckes gelehrt haben, in der weitaus überwiegenden Menge zurückgehalten. Ob daneben auch eine Beeinflussung der anderen Organgewebe, deren Oxydasen nach den oben angeführten Untersuchungen Spitzers als wirksame Bestandteile ebenfalls regelmässig das Eisen enthalten sollen, durch Vermittlung der katalytischen Eigenschaften dieses Metalles vor sich geht, soll weder in dem einen noch in dem anderen Sinne entschieden werden. Für ausgeschlossen möchte ich eine derartige Wirkung besonders um deswillen nicht halten, weil es hat festgestellt werden können, dass das Eisen in kleinen Mengen auf niedere, d. h. blutlose Organismen als Wachstumsreiz, speziell als Reiz für den Zellkern, zu wirken imstande ist (Cloetta-Filehne)[1]. Es wäre sehr wohl denkbar, dass dasjenige, was hier in dem unbestimmten Begriff des „Reizes" gefasst ist, im wesentlichen einer katalytischen Beschleunigung von Zellreaktionen entspräche.

Wenn auch den katalytischen Eigenschaften der Eisenpräparate eine wichtige, wie ich glauben möchte, die wichtigste Rolle bei der therapeutischen Wirkung zukommt, so bleibt doch zu betonen, dass hiermit nur eine Seite der Eisentherapie Berücksichtigung gefunden hat. Sache der Zukunft wird es sein, dieser neu erkannten katalytischen Wirkungsart die ihr in dem Gesamtbild der Eisenwirkung zukommenden Grenzen abzustecken.

Das zweite der therapeutisch wichtig gewordenen Metalle ist das **Silber**. Von Credé in der Form der kolloidalen Lösung als „Collargol", in die Therapie eingeführt, darf es nach den in jüngster Zeit mehr und mehr sich häufenden Bestätigungen seiner Wirksamkeit nunmehr wohl als ein Mittel gelten, von dem bei infektiösen Prozessen verschiedener Art eine günstige Beeinflussung sichergestellt ist. So abweichend auch auf den ersten Blick die hier zu Tage tretende Wirkung des Silbers von der katalytischen Wirkungsart des Eisens erscheint, so glaube ich doch als Ursache verwandte Erscheinungen ansprechen zu müssen. Denn das Collargol stellt unter den verschiedenen Formen des Silbers, wie sich oben bei der Besprechung der katalytischen Wirkungen ergab, gerade diejenige Modifikation dar, in der dieses Metall in ausgesprochener Weise zu katalytischen Effekten befähigt ist. Wird es, wie üblich, in Mengen von 0,1 bis 0,45 g pro dosi in Wasser gelöst

1) Cloetta-Filehne, Arzneimittellehre, 1896 p. 162.

Digitized by Google

intravenös injiziert[1]), so ergibt sich im Blut (den Körper zu 78 Kilogramm mit 6 Litern Blut gerechnet) eine Konzentration von 1 : 60 000 bis 1 : 13 000, mithin ein Verdünnungsgrad, in welchem sich im Reagenzglas mit Leichtigkeit die katalytische Sauerstoffübertragung beobachten lässt. Die gleiche Wirkung, eine schnell einsetzende und energische Oxydationsbeschleunigung, wird daher auch im Blute nach stattgehabter Injektion zu erwarten sein. Von dieser aber ist es sehr wohl denkbar, dass sie etwa vorhandenen Toxinen die Giftigkeit zu benehmen imstande ist, da bekanntermassen die meisten dieser Giftstoffe als leicht oxydierbare Substanzen schon bei Einwirkung des atmosphärischen Sauerstoffes in ungiftige Körper überzugehen pflegen. Es ist interessant, dass unabhängig von der von mir gegebenen Anschauung auch Hamburger[2]) ungefähr gleichzeitig (1904) dieselbe Art der Erklärung der Silberwirkung vermutet hat. Um zu prüfen, „ob überhaupt das Argentum colloidale zu einer Katalyse organischer Substanzen imstande ist", suchte er „eine toxische Substanz, deren Menge in leichter Weise dosiert werden konnte". Er wählte das Staphylotoxin, bei dem sich nach Neisser und Wechsberg der Grad der hämolytischen Wirkung zur quantitativen Analyse verwerten lässt. Zwar erhielt er zunächst, als zu 2 ccm toxinhaltigen Kaninchenserums $^1/_4$ ccm einer 0,05 % Collargollösung zugesetzt wurden, statt der erwarteten Verminderung der Giftwirkung eine erheblich kräftigere hämolytische Wirkung. Später aber stellte sich heraus, dass grössere Mengen kolloidalen Silbers die hämolytische Wirkung des Staphylotoxins wohl herabsetzen. Er schreibt wörtlich: „Dass hier eine katalytische Erscheinung vorliegt, kann nicht bezweifelt werden". In diesen Zusammenhang gehören ferner die Untersuchungen der Frau Sieber[3]), in denen gezeigt wurde, dass die beschleunigte Oxydierung, wie sie z. B. von Globulinoxydasen ausgeübt wird, die Diphtherie- und Tetanustoxine zu entgiften vermag. Es darf daher als in hohem Grade wahrscheinlich bezeichnet werden, dass in der durch die Collargolinjektionen bedingten Oxydationsbeschleunigung ein Moment gelegen ist, welches einer allgemeinen, nicht spezifischen Antitoxinwirkung gleichkommt. Auch hier sei jedoch betont, dass diese direkte chemische Wirkungsart des Collargols, so wichtig sie auch scheinen mag, nur einen Teil der Ge-

1) cf. Zeitschr. f. ärztliche Fortbildung 1904. Nr. 20 (Georgi).

2) Hamburger, Osmotischer Druck und Zonenlehre 1904. III. 90, 91.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901. 32, 573.

Digitized by Google

samtwirkung ausmacht. Dass auch noch sonst mannigfache und eingreifende Wirkungen durch Injektionen kleiner Mengen kolloidaler Metalle (Silber, Gold, Platin, Palladium u. s. w.) im Organismus zuwege kommen, hat besonders Robin [1]) erkannt und betont. Dieser Autor untersuchte u. a. ihren Einfluss auf den Stoffwechsel (er beobachtete vermehrte Stickstoff- und Harnsäureausscheidung im Urin, Ansteigen des respiratorischen Quotienten!) und ferner die durch die Injektion hervorgerufenen Veränderungen der Formelemente des Blutes. Von den therapeutischen Versuchen sei besonders auf seine Beobachtungen über die Pneumoniebehandlung verwiesen. Wenn auch im einzelnen diese Fragen noch wenig geklärt sind, und die Robinschen Befunde ihre Gegner gefunden haben, so glaube ich doch, es nicht unterlassen zu dürfen, die Robinschen Anschauungen, soweit sie sich auf das hier behandelte Thema beziehen, in einigen kurzen Zitaten wiederzugeben:

„Les ferments métalliques . . . stimulent la réaction de l'organisme contre l'infection et ses produits toxiques. Leur utilité consiste dans l'aide qu'ils apportent aux procédés normaux de défense, puisqu'ils superposent à ces réactions vitales et personnelles une activité parallèle qui se traduit par une plus rapide disparition des symptomes correlatifs de l'infection". — „Je conclus: 1) que les métaux divisés à l'extrême sont capables d'actions physiologiques considerables et hors de proportion avec la quantité du métal employé; 2) que ces métaux, agissant à des doses que la thérapeutique considérait jusqu' à présent comme inactives et inutiles, impressionnant profondément des actes chimiques de la vie dont les déviations sont conjuguées à de nombreux états morbides, sont probablement destinés à prendre une place importante dans l'arsenal de la thérapeutique fonctionelle".

Das dritte der von mir untersuchten Metalle ist das **Quecksilber**. Es fragt sich, ob auch an den therapeutischen Wirkungen dieses Metalles resp. denjenigen seiner Verbindungen katalytische Beeinflussungen von Organreaktionen einen Anteil haben. Es ist bekannt, dass bei diesem Medikament schon die minimalsten Gaben eine anscheinend den ganzen Körper betreffende Wirkung auszuüben vermögen. Selbst wenn man von den extremen Beobachtungen

1) Robin, Note sur les ferments métalliques (Bullet. général de therapeutique 1904. 15. Dez.). — Action des ferments metalliques sur les éléments figurés du sang (ibidem 1905, 8. Aug.). — Leçon d'ouverture (ibidem 1906 8. März).

Digitized by Google

in dieser Richtung absieht, so liegt der Schwellenwert des therapeutisch wirksam werdenden Quecksilbers mit Sicherheit weit unterhalb der Grenze der analytischen Nachweisbarkeit; denn es dürfte bereits schwerlich gelingen, das Quecksilber analytisch zu fassen, welches von einem Mercolinthschurz aus in den Organismus gelangt, geschweige denn jene Spuren nachzuweisen, welche z. B. von einem mit der Einreibekur behandelten Patienten auf den Insassen des Nachbarbettes übergeht. Eine zahlenmässige Mengenbestimmung ist in solchen Fällen nicht möglich. Sicherlich sind die Werte des Quecksilbers unter derartigen Umständen trotz des unzweifelhaften Bestehens einer therapeutischen Wirkung weit geringer als wie sie der folgenden Berechnung zu Grunde liegen. Bei der üblichen Behandlung der Lues mit Sublimatinjektionen pflegt dem Körper pro Woche etwa 0,05 g Sublimat einverleibt zu werden [1]). Dieses Quantum (z. B. die Injektion der ersten Behandlungswoche) ist völlig ausreichend, um klinisch bemerkbar die Heilung anzuregen. 0,05 g Sublimat entsprechen bei einem Körper von 75 kg unter der Voraussetzung, dass sie ganz im Organismus verbleiben und sich dort gleichmässig verteilen, einer Konzentration des Quecksilbersalzes von 1 : 1 500 000. Das Maximum der im Körper anzunehmenden Konzentration lässt sich am ehesten nach den Befunden der quantitativen Analyse bei Vergiftungsfällen beurteilen. So fand Schumm [2]) in einem Fall letaler Quecksilbervergiftung:

in 100 g	Niere	0,00189 g	Quecksilber
„ „ „	Leber	0,00100 „	„
„ „ „	Pankreas	0,00044 „	„
„ „ „	Lunge	0,00040 „	„

Der Quecksilbergehalt lag somit zwischen den Grössen 1 : 53 000 und 1 : 250 000. Da wir diese letzteren Zahlen für therapeutische Wirkungen als nicht mehr in Betracht kommend ansehen müssen, so scheint sich aus den beiden hier zur Berechnung eingeschlagenen Wegen in übereinstimmender Weise zu ergeben, dass nach ungefährer Schätzung die therapeutisch erzielte Konzentration um 1 : 1 000 000 herum gesucht werden muss. Daneben aber steht fest, dass auch Mengen, die weit hinter dieser Verhältniszahl zurückstehen, noch zu ausgesprochenen therapeutischen Wirkungen befähigt sind.

1) cf. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 11 (v. Düring).
2) Zeitschr. f. analyt. Chemie 44, 85 (Schumm).

Digitized by Google

Von einer Desinfektionswirkung der Quecksilbersalze im Körper, wie sie vereinzelt zur Erklärung der Quecksilbertherapie angenommen worden ist, kann daher nicht wohl die Rede sein. In besonders klarer Weise ergibt sich die Unabhängigkeit der antiluetischen Wirkung von der desinfizierenden aus den Untersuchungen, welche Krückmann[1]) über die Heilung luetischer Bulbusaffektionen, (speziell solcher der Iris) angestellt hat. Krückmann konnte zunächst zeigen, dass sich aus Sublaminlösungen auf kataphoretischem Wege, allerdings unter starker Schädigung des Auges, nachweisbare Spuren Quecksilbers auch in die tieferen Schichten des Zellgewebes (nachgewiesen im Kammerwasser und Glaskörper) hineinbringen lassen. In einer sehr abgeschwächten Form, bei der eine Schädigung des Auges nicht mehr zu befürchten stand, wurde sodann diese Applikationsart zu therapeutischen Zwecken verwandt. Die minimalen, längst nicht mehr analysierbaren Anteile, welche aus 1 ccm 3 ‰ Sublaminlösung durch Anwendung einer Stromstärke von 0,8 bis 1,0 Milliampère in ca. 25 Minuten in den kataphoresierten Bulbus hineingelangten, erwiesen sich als genügend, um ohne gleichzeitige Allgemeinbehandlung in wenigen Tagen eine Heilung der luetischen Intrabulbäraffektionen herbeizuführen. Bei allen sonstigen infektiösen Prozessen des Auges blieb jedoch jede günstige Beeinflussung aus. Auf eine Gewebsdesinfektion kann daher die Heilwirkung nicht bezogen werden. Um die desinfizierende Wirkung zur Geltung gelangen zu lassen, ist eine ganz wesentlich höhere Konzentration notwendig; versucht man sie herbeizuführen, so wird, wie die Versuche an Tieraugen ergaben, das Augengewebe stets gleichzeitig getötet.

Der Umstand, dass die therapeutische Wirkung des Quecksilbers an eine so ganz ausserordentlich niedrige Konzentration gebunden ist, scheint mir in hohem Grade dafür zu sprechen, dass wir es auch hier zu einem guten Teile mit katalytischen Erscheinungen zu tun haben. Denn für diese Art Vorgänge ist gerade das Missverhältnis zwischen der Menge der Zusatzsubstanz und der Grösse der erzielten Wirkung charakteristisch. Katalytische Wirkungen bei einer Verdünnung des Katalysators auf 1 : 1 000 000 sind, wie namentlich die Versuche Bredigs und Titoffs gelehrt haben, nichts Ungewöhnliches. Zwar sind derartige Grenzbestimmungen für einfache Quecksilberkatalysen noch nicht durch-

1) Zeitschr. f. Augenheilkunde 11, 13—32.

Digitized by Google

geführt. Ich kann nur auf Grund einiger orientierender Versuche anführen, dass die katalytische Wirkung des Hyrgols auf die Oxydation der Guajactinktur durch ozonisiertes Terpentinöl noch bis zu Verdünnungen von 1 : 100 000 dem Auge sichtbar zu machen ist. Es darf aber als sicher gelten, dass hiemit der Schwellenwert der merkbaren katalytischen Wirksamkeit nicht erreicht ist. (Vergleiche besonders die unten stehenden Beobachtungen über die Einwirkung des Sublimats auf Fermentprozesse!)

Eine Schwierigkeit für die Annahme einer bestimmten Erklärungsart für die Vorgänge im Organismus könnte darin gesehen werden, dass wir über die Form, in der das Quecksilber sich im Körper befindet und in der es in Wirksamkeit tritt, nicht orientiert sind. Aber ich glaube, dass diesen Fragen für eine prinzipielle Entscheidung vorerst nur eine nebensächliche Bedeutung zukommt, da die Befähigung zu katalytischen Wirkungen sowohl den Quecksilberalbuminaten wie den Quecksilbersalzen als wie schliesslich auch dem Metall selber eigen ist. Mag auch im allgemeinen die Voitsche Annahme, dass sich das Quecksilber an Albuminat gebunden im Körper befindet, zutreffend sein, so halte ich es doch auf der anderen Seite für möglich, dass auch im Körper eine reine Metallkatalyse zustande kommen kann. Ist es doch durch Sektionsbefunde festgestellt, dass nach intramuskulären Injektionen aus deponiertem Kalomelbrei blanke Kügelchen regulinischen Quecksilbers entstanden waren, eine Umwandlung, welche anscheinend einer Beobachtung von Soave[1]), der aus Kalomelsalbe durch Zusatz von Blut, Muskel, Leber und anderen Organsubstanzen sich freies Quecksilber dissoziieren sah, entspricht. Zudem besitzt nach den neueren Untersuchungen dieses Metall seiner hohen Dampftension entsprechend eine bei 40° schon nicht mehr geringe direkte Löslichkeit im Wasser[2]). Unabhängig von der Frage nach der im Körper wirksam werdenden Bindungsform des Quecksilbers kann daher die Untersuchung darüber geführt werden, ob die Berücksichtigung der katalytischen Fähigkeit dieses Metalles die Beurteilung der therapeutischen Wirkungen zu fördern vermag.

In all den mannigfachen Symptomen der Lues scheint mir ein und derselbe Grundzug vorzuherrschen. Es sind Krankheitsprozesse, die sehr torpide und wenig schmerzhaft verlaufen, die fast immer mit sichtbaren Zeichen regressiver Stoffwechselveränderungen, oft

1) Annali die Farmacoter 1900. p. 325.

2) cf. Ostwald, Grundlinien der anorganischen Chemie 1904, p. 677.

Digitized by Google

mit ausgedehnter Nekrose einhergehen, so dass es nahe liegt, hier Störungen in dem normalen Ablauf der für alles Organische so wesentlichen fermentativ-katalytischen Vorgänge zu vermuten. Worin diese im einzelnen bestehen, speziell welche Reaktionen des Zelllebens von ihnen betroffen sind, dies zu beantworten, kann bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse nicht erwartet werden. Einen gewissen Einblick in die Art der Stoffwechselhemmung scheint mir jedoch das Verhalten des Blutes zu bieten. Denn hier, wo in dem Hämoglobin der älteste aller bekannten Katalysatoren gegeben ist, ist die Störung nachweislich eine häufige und oft eine excessive: Hyphämoglobinämien mittleren und auch höheren Grades sind, wie bekannt, bei unbehandelter Lues die Regel. Wo aber derartige Störungen in dem Chemismus der Zellreaktionen vorliegen, da muss theoretisch betrachtet die katalytische Fähigkeit des Quecksilbers als ein geeignetes Mittel erscheinen, um im Blut und Gewebe die erforderlichen Oxydierungen und Reduzierungen wieder in den rechten Gang zu setzen. Für diese Aufgabe ist das Quecksilber, dessen katalytische Fähigkeiten noch dazu durch zahlreiche sich auch im Körper findende Substanzen (s. o. Schlagdenhauffen, Schaer) aktiviert werden können, den beiden anderen medikamentösen Metallen fraglos überlegen. Das Eisen hat den Nachteil, im Blut resp. in der Leber und Milz durch eigenartige vitale Regulierungsvorgänge gefangen gehalten zu werden und das Silber, welchem anscheinend nur in der kolloidalen Metallform eine allgemeinere katalytische Bedeutung zukommt, ist aus Gründen der gehinderten Diffusion zu einer Wirkung auf den Gesamtorganismus weniger befähigt, auch droht hier bei dauernder Anwendung die Argyrie. Derartige Beschränkungen haften dem Quecksilber nicht an. Ausserdem pflegt es bei seiner häufigsten Applikationsart, der Schmierkur, dank seiner physikalischen Eigenart, in einer Weise inkorporiert zu werden, die eine sehr starke Oberflächenentfaltung und damit, vorausgesetzt, dass diese im Körper erhalten bleibt (s. o.), eine energische katalytische Wirkung bedingt. Diese Auffassung der Quecksilberwirkung lässt sich, namentlich auf Grund der Arbeiten Stassanos [1]) (1905; aus dem physiologischen Institut der Sorbonne) noch in gewisser Richtung bestimmter gestalten. Stassano, der neben den bereits erwähnten Quecksilberkatalysen rein chemischer

1) Compt. rend. Soc. Biol. 58, 891: Pouvoir catalytique du mercure. 58, 893: Action activante et retardante du mercure sur les reductions chimiques et diastasiques.

Digitized by Google

Prozesse auch die Einwirkung des Sublimats auf fermentative Vorgänge untersuchte, konnte feststellen, dass kleinste Dosen Sublimats die Fermentwirkung in hohem Masse steigerten, während bei grösseren sehr bald eine Hemmung sich bemerkbar machte. Die von ihm gefundenen Werte entsprechen den folgenden Zahlen:

Fermentprozess	Sublimatkonzentration, die beschleunigend wirkte	Sublimatkonzentration, die hemmend wirkte
Oxydation d. Guajacols durch Luftsauerstoff vermittelst der Lakkase	1 : 13 000 000	bei 1 : 130 000 Geschwindigkeit d. gleiche wie ohne Zusatz. 1 : 13 000 hemmt Reaktion.
Oxydation des Tyrosins durch die Tyrosinase	1 : 1 300 000	—
Oxydation des Methylenblaus durch Organextrakte und Drüsensekrete (Pankreas)	1 : 1 300 000 (verdoppelt die Reaktionsgeschwindigkeit)	—
Proteolytische Wirkung d. Pankreassaftes nach Zusatz v. Enterokinase	1 : 26 000 (Pankreassaft)	Bei mehr als 1 : 2600 wirkte das Sublimat hemmend; es machte sich eiweissfällende Wirkung bemerkbar
Vorgang der Blutgerinnung	1 : 100 000	—

Da es zur Zeit gänzlich unmöglich ist, sich eine Vorstellung von der Art des Zustandekommens derartiger Beeinflussungen der Fermenttätigkeit zu machen, so sei angeführt, dass ebenfalls auf rein anorganischem Gebiet für das Sublimat durchaus ähnliche Aktivierungen und bei steigender Konzentration auch Hemmungen einer bestehenden Katalysatorwirkung bekannt sind (vergl. Bredig, Anorganische Fermente: Einwirkung von Sublimat auf die Goldsolkatalyse der H_2O_2-Zersetzung; bestätigt durch Henri und Stodel).

Am interessantesten aber muss es erscheinen, dass auch in der lebenden Zelle analoge Beeinflussungen wiederkehren. So hat Schulz[1]) für die Hefezelle nachgewiesen, dass entgegen der Wirkung grösserer Konzentrationen eine Sublimatlösung von 1 : 700 000 die Kohlensäureproduktion in einer ganz erheblichen Weise zu steigern vermag. Ferner hat Richet[2]) und auch Duclaux[3]) für den bazillären Milchsäuregärungsprozess feststellen können, dass minimale Zu-

1) H. Schulz, Pharmakotherapie (in Eulenburg-Samuels Handbuch der Therapie I, p. 588.

2) Compt. rend. 114, 1494.

3) Duclaux, Mikrobiologie IV, 366 (1901).

Digitized by Google

sätze von in grösserer Konzentration giftigen Salzen, wie z. B. Kupfersulfat und Sublimat, in einer Menge von 0,0005 g auf 1 Liter, d. h. in Lösungen von 1 : 2 000 000 die Milchsäurebildung befördern.

Gestützt auf diese von den verschiedensten Seiten in voller Unabhängigkeit von einander erhobenen Befunde vermag die schon früher von mir gegebene Theorie der Quecksilberwirkung eine etwas präzisere Gestaltung zu gewinnen. Wir dürfen annehmen, dass auch im menschlichen Körper bei dem einen oder dem anderen Fermentprozess ähnliche Beeinflussungen durch die therapeutischen Quecksilbergaben zustande kommen können, so dass das Gebiet der durch das Quecksilber und seine Verbindungen aktivierten Reaktionen sich nicht allein auf die von ihm direkt katalysierbaren Vorgänge beschränkt, sondern daneben, vielleicht aber auch vornehmlich eine mehr oder minder grosse Gruppe von fermentativ bedingten Prozessen komplizierterer Natur betrifft. Besonders aber sind diese Beobachtungen geeignet, uns das Verständnis für die pharmakologischen Wirkungen des Quecksilbers anzubahnen. Die Erscheinungen der Hypersalivation, der gesteigerten Darmtätigkeit, der Diurese lassen sich zwanglos als Folgezustände einer Intraorgankatalyse oder einer aktivierenden Beeinflussung physiologischer fermentativer Prozesse betrachten; sie erscheinen als der Ausdruck einer künstlichen Steigerung der Zellreaktionen, und es wird verständlich, dass diese Funktionserhöhung sich in erster Linie an den Orten bemerkbar macht, wo, wie in der Niere und dem Intestinaltraktus, bei dem Vorgang der Quecksilberausscheidung eine Anhäufung des Metalles besonders leicht stattfindet. — Auch die bekannte günstige Wirkung kleiner Calomelgaben bei enteritischen Prozessen, speziell solchen der kleinen Kinder, verdient von diesen Gesichtspunkten aus betrachtet zu werden.

In analoger Weise könnte man versucht sein, das Auftreten der toxischen Erscheinung als eine Folge der katalytischen Fähigkeit des Quecksilbers anzusehen. Wie die mässige katalytische Stoffwechselerhöhung eine gesteigerte Funktion bedingt, so könnte die übermässige Anregung der Zellreaktionen zum Reizzustand, zur Hyperfunktion, und schliesslich zum Zelltod, zur Nekrose, führen. So sehr auch eine derartige Anschauung dem Symptomengang der Quecksilbervergiftung z. B. im Munde der Aufeinanderfolge von Hypersalivation, Stomatitis catarrhalis, Stomatitis ulcerosa, Kiefernekrose zu entsprechen scheint, so ist doch diese Art der Deutung durch das Ergebnis der vorstehenden Versuche unwahrscheinlich

Digitized by Google

geworden. Nach den Befunden Stassanos liegt es näher, die Giftwirkung mit einer Hemmung der Fermentprozesse in Verbindung zu setzen. Die Ursache der Giftigkeit grösserer Quecksilberdosen wird aber kaum eine einheitliche sein; ein Urteil ist daher vorerst nicht möglich.

Auch die durch therapeutische Gaben zustande kommende Quecksilberwirkung ist nicht lediglich eine katalytische. Wie ich auch früher betont habe, halte ich den katalytischen Einfluss dieses Metalls nur für eine Komponente der pharmakologischen Wirkung. Immerhin aber möchte ich glauben, dass ihr für die antiluetische Therapie, vielleicht aber auch für die Behandlung der Enteritiden, die dominierende Rolle zukommt und zwar in um so höherem Grade, je geringer die Dosierung des Medikamentes gewählt wird. Denn die katalytische Beeinflussung ist vor sämtlichen bekannten Wirkungsarten dadurch ausgezeichnet, dass sie bei Konzentrationen von 1 : 1 000 000 und darüber, d. h. bei Verdünnungen, in denen von sonstigen Prozessen nichts mehr wahrgenommen werden kann, noch eine beträchtliche Grössenordnung aufweist.

Eine ganz besondere Stütze für die hier gegebene Auffassung der antiluetischen Quecksilberwirkung sehe ich in dem Umstand, dass auch dem **Jod**, dem Parallelmedikament des Quecksilbers, ähnliche katalytische Fähigkeiten zukommen. Auch dieser Stoff vermag, wie Walton [1]) in einer eingehenden Studie an zahlreichen seiner Verbindungen (Jodkali, Jodnatrium etc.) nachwies, katalytisch Wasserstoffsuperoxyd zu ersetzen. Ebenfalls katalysiert es Oxydations-Reduktionsvorgänge, wie Loewenhart und Kastle [2]) an dem Beispiel der Ameisensäureoxydation durch H_2O_2 und Schumm [3]) an der analogen Reaktion des Benzidins zeigen konnten. Aber auch anderweitige Prozesse unterliegen seinem katalytischen Einfluss, so die Polimerisation, Kondensation und Umlagerung der Aldehyde und Ketone [4]) und die Bromierung und Chlorierung organischer Stoffe [5]). Wenn es auch ein leichtes wäre, die Zahl dieser Katalysen durch Sammlung aus der Literatur zu vermehren, so mögen doch diese Daten genügen, um hier für das Jod das Vorhandensein ähnlicher

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 47, 185.

2) Americ. chem. Journ. 29, 397—437.

3) Nach privater Mitteilung und eigener Kontrolle (Jodkali).

4) cf. Bredig, Anorg. Fermente 1901. p. 39.

5) cf. Jolles, Katalysatoren vom physiologisch-chemischen Standpunkt. Wien 1905. p. 7.

Digitized by Google

katalystischer Beeinflussungen zu belegen, wie sie oben am Quecksilber ihre eingehende Besprechung gefunden haben. Dieser Befund liefert aber nicht nur als erster eine experimentelle Parallele zwischen zwei Medikamenten, die nach ihrer Wirkung auf den Organismus, namentlich nach ihrem Heilwert für die Lues, schon längst als zusammengehörig erkannt sind, sondern er weist dadurch, dass jene Parallele gerade in der Katalyse gegeben ist, mit Nachdruck auf die Bedeutung eben dieser Wirkungsart für die Therapie hin.

Digitized by Google

III. Ueber den Kohlehydratstoffwechsel und dessen Störung beim Diabetes vom Standpunkt der Katalyse.

Wenn die therapeutische Wirkung des Eisens, des Silbers und des Quecksilbers zu einem Teil auf der katalytischen Fähigkeit dieser Metalle beruht, d. h. allgemein gesagt, wenn es möglich ist, durch medikamentöse Zufuhr von Katalysatoren Intraorganreaktionen zu beeinflussen, so muss diese Forschungsrichtung für die Frage der diabetischen Stoffwechselstörungen von ganz besonderem Interesse erscheinen. Denn hier handelt es sich um Erkrankungen, deren wesentlichstes Symptom das Ausbleiben einer bestimmten Gruppe von Zersetzungsreaktionen darstellt: dem Organismus ist die Fähigkeit verloren gegangen, den Zucker, speziell die Dextrose, in dem normalen Umfange abzubauen.

Einschlägige Arbeiten medizinischer Art liegen bislang nicht vor[1]). Ich habe daher es mir zur Aufgabe gestellt, zu prüfen, ob und inwiefern bei einer derartigen Stoffwechselsanomalie die Anfassung der Probleme von katalytischen Gesichtspunkten aus von Nutzen zu sein vermag.

Die Beantwortung dieser Frage möge in den nachfolgenden Ausführungen gesucht werden.

A. Physikalisch-chemischer Teil.

Ueber die Reproduzierbarkeit der Gärungen durch anorganische Katalysatoren.

Meine ersten Untersuchungen richteten sich auf die Frage, ob überhaupt die Zersetzungsreaktionen des Zuckers, speziell diejenigen der Dextrose, sich katalytischen Beeinflussungen zugänglich erwiesen. Wie die folgende Zusammenstellung zeigt, ist dies in hohem Masse der Fall:

1) Vergl. meine früheren Arbeiten Münch. med. Woch. 1905, Nr. 23 u. 36 (Schade).

Digitized by Google

Platin als Katalysator:

Während eine rein wässerige Dextroselösung sich beim Kochen nur unmerklich verändert, hat der Zusatz von Platinmohr als Katalysator zur Folge, dass schon beim Erwärmen auf 60 bis 70° oder bei mehrtägigem Stehen in Zimmertemperatur eine erhebliche Zersetzung unter Bildung von Fettsäuren (Loew)[1]) stattfindet. Iridium-, Rhodium- und Palladiummohr wirken dagegen auf Dextrose nicht katalytisch ein (Hoppe-Seyler[2]), Loew)[1]).

Eisensulfat als Katalysator:

Hydroperoxyd allein wirkt nur sehr langsam auf eine Dextroselösung; fügt man aber eine Spur Eisenvitriol (nur 0,0001 % !) hinzu, so erfolgt schon bei gewöhnlicher Temperatur eine sehr energische Reaktion, welche zu starker Wärmeentwicklung und tief greifender Zersetzung unter Bildung von Ameisensäure, Essigsäure, Tartronsäure u. s. w. führt (Wurster[3]), Cross und Bevan und Smith)[4]). Die Ursache dieser stürmischen Zersetzung hat nicht ihren Grund in einer katalytischen Beschleunigung, der H_2O_2-Zersetzung; denn metallisches Silber z. B. hat, obwohl es H_2O_2 energisch katalysiert und reichlich Sauerstoffblasen aufsteigen lässt, durchaus nicht die gleiche Wirkung (Schade).

Mangansulfat als Katalysator:

Während eine Mischung gleicher Volumina gesättigter Dextroselösung, dreifach verdünnter Salzsäure und ebensolcher verdünnter Salpetersäure selbst beim Erwärmen kein Gas entwickelt, genügt der Zusatz weniger Tropfen Mangansulfatlösung, um unter Selbsterwärmung grosse Mengen Kohlensäure und Stickstoff zu entbinden, und zwar bis zur allmählichen völligen Oxydation des Traubenzuckers (Villers[5]); Jorissen und Reicher)[6]).

Cersalze als Katalysator:

Sie beschleunigen die Oxydation der Dextrose in alkalischer Lösung (Job)[7]). Es handelt sich nach Engler und Weissberg[8]) hierbei um „eine übertragende Wirkung der Cerosalze, welche durch Dextrose vollständige Regeneration erfahren (aus der Superoxydform

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. 23, 678 und 865. Vergl. auch Zeitschr. f. physikalische Chem. 21, 489 (Raymann und Sulz).

2) Ber. d. d. chem. Ges. 16, 117. 3) Compt. rend. 87, 1193.

4) Chem. Centralblatt. 98 b, 19. 5) Ibid. 124, 1349.

6) Zeitschr. f. physik. Chem. 31, 148. 7) Compt. rend. 134, 1052.

8) Engler u. Weissberg, Kritische Studien über die Vorgänge der Autooxydation. Braunschweig 1904. p. 186.

Digitized by Google

zurück zur Cerostufe) und theoretisch unendliche Mengen freien Sauerstoffs auf Dextrose übertragen können".

Indigo als Katalysator:

Nach Bourquelot[1]) lässt sich mit einer geringen Menge Indigo allmählich eine bedeutende Menge Traubenzucker oxydieren, indem der Luftsauerstoff stetig auf diesen übertragen wird.

Mit diesen aus der Literatur zusammengestellten Katalysatoren für die Zersetzungs- resp. Oxydationsreaktionen der Dextrose ist aber ihre Zahl keineswegs abgeschlossen. In einer Arbeit „über die katalytische Beeinflussung der Zuckerverbrennung" habe ich[2]) den Nachweis erbracht, dass noch zahlreiche andere Substanzen wie Eisenoxydul- und Eisenoxydsalze, Kupfersulfat, Kupferacetat, Urannitrit, Natriumsulfit, Natriumthiosulfit, Seignettesalz, Chlorammonium, Natrium carbonicum und bicarbonicum, Kupfer, Zink, Aluminium, Kalilauge u. s. w. die Zuckeroxydation katalytisch beschleunigen. Zum Teil ist bei diesen Wirkungen sicher das Alkali beteiligt; von diesem hat man bekanntlich schon lange den begünstigenden Einfluss auf die Zuckerzersetzungsreaktionen beobachtet, nur ist diese Wirkungsart zumeist nicht als eine katalytische bezeichnet worden. Trotzdem aber gehört sie zweifellos unter jenen Begriff[3]) und es ist interessant, dass schon Bendix und Bickel in einem experimentellen Beitrag zur Lehre von der Glykolyse[4]) zu dem Ergebnis gelangt sind, dass bei der Zerstörung des Zuckers durch Alkali das letztere als „Sauerstoffüberträger" funktioniert. Mit der Wirkung der OH-Ionen ist aber bei den eben als Katalysatoren genannten Stoffen die katalytische Beeinflussungsfähigkeit nur zu einem Teile wiedergegeben. Daneben müssen fraglos, wie die eigentümlichen, durchaus nicht dem Alkaleszenzgrad parallelgehenden Schwankungen in der Intensität der jedesmaligen Katalysen beweisen, noch

---

1) Bullet. de la société chimique III, 17, 669. Zitiert nach Lippmann, Chemie d. Zuckerarten 1904 I. p. 312.

2) Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 23 u. 36 (Schade).

3) Die Zugehörigkeit dieser Vorgänge zur Katalyse ergibt sich ohne weiteres aus der Ostwaldschen Definierung dieses Begriffs, da eben sämtliche Kriterien vorhanden sind. Die Abnahme des Alkaleszenz während der Zuckerzersetzungsreaktion kann mit der katalytischen Einwirkung nicht in direkten Zusammenhang gebracht werden, sie ist erst durch das Auftreten der sauren Zersetzungsprodukte bedingt. Es handelt sich somit um eine Katalyse, bei der der Katalysator, die OH-Ionen, während der Reaktion fortschreitend verbraucht werden (siehe Teil I, p. 16 und 17).

4) Zeitschr. f. klin. Medizin 48, Heft 1 u. 2.

Digitized by Google

andere Wirkungen mehr spezifischer Art bei diesen Vorgängen im Spiele sein.

Am auffälligsten tritt diese katalytische Beeinflussung der Zuckeroxydation bei einer Versuchsanordnung zu Tage, die ich als die „Verbrennungsprobe“ bezeichnet habe:

Wird ein Stück reiner Dextrose (Kahlbaum) oder auch unseres gewöhnlichen Zuckers (Saccharum) in die Flamme einer kleinen Spirituslampe gehalten, so schmilzt der Zucker sehr bald im Bereich der Erhitzung und beginnt zu träufeln, niemals aber kommt es dazu, dass er selber Feuer fängt und am Stück weiter brennt. Befindet sich dagegen durch vorheriges Eintauchen z. B. in Ferrokarbonat- oder Sodapulver eine kleine Menge von diesem Salz mit dem Zucker im Kontakt, so zeigt sich die überraschende Erscheinung, dass der Zucker brennbar geworden ist; er entzündet sich leicht beim Einhalten in die Flamme und brennt sodann mit intensiver Flammenerscheinung weiter, solange als noch ein Teilchen des Salzes mit ihm im Kontakt bleibt.

Es sei bemerkt, dass es sich hier um eine Erscheinung handelt, bei der die chemische Konstitution der „Kontaktsubstanz“ das Massgebende ist, die somit nicht etwa auf eine physikalisch bedingte Wärmestauung oder auf eine Dochtwirkung zurückgeführt werden kann. Denn die Form der Kontaktkörper hat sich ohne erheblichen Einfluss gezeigt: Ferrocarbonat, als ziemlich grobes Salz mit dem Zucker zusammengebracht, bewirkt eine prompte Verbrennung, während z. B. Manganosulfat auch als feinstes Pulver keine Flammenbildung zu Wege bringt; ebenso fallen Versuche mit feinstem Bimssteinpulver, ja sogar solche mit (selbst brennender!) Schwefelblüte negativ aus. Alle oben von mir genannten Katalysatoren machen dagegen den Zucker (Saccharum sowie Dextrose) bei dieser Probe mehr oder weniger intensiv mit Flamme brennbar. Bei einigen dieser Vorgänge, speziell beim Kontakt von Zucker mit Metallen wie Eisen und Kupfer, scheint zudem die Beeinflussung eine doppelseitige und gegensätzliche zu sein: wird die Oxydationsgeschwindigkeit des Zuckers bei dem Kontakt mit dem Metall (Kupfer) gesteigert, so zeigt sich das Metall selber in seiner Beständigkeit dem Sauerstoff gegenüber erhöht und im entgegengesetzten Falle (Zucker — Eisen) in dieser Eigenschaft herabgesetzt. (Näheres siehe Münch. mediz. Wochenschr. 1905, Nr. 23 [Schade]).

Auch die Praxis hat bereits — wenn auch unbewusst — die katalytische Beeinflussbarkeit der Zuckerzersetzungsreaktionen vielfach verwertet. Am interessantesten ist es, dass in fast allen Reagentien, die wir zum Dextrosenachweis im Harn zu benutzen pflegen, diese Katalysatoren sich wiederfinden, so bei der Moore schen

Digitized by Google

Probe die Kalilauge, bei der Böttcherschen Probe das Soda, bei der Barfordschen Probe das Kupferacetat, bei der Trommerschen Probe Kupferoxydhydrat und Kalilauge, im Nylanderschen Reagens Seignettesalz und Kalilauge und in der Pelletschen Probe gar vier Katalysatoren: Kupfersulfat, Kochsalz, Soda und Chlorammonium. Bei allen diesen Gemischen liegt das Prinzip vor, die Oxydationsgeschwindigkeit des Zuckers katalytisch zu steigern, um diese Reaktion durch den Farbausschlag gut sichtbar werden zu lassen. (Näheres siehe Münch. med. Wochenschr. l. c.)

Aus der Gesamtheit dieser Befunde ergibt sich, dass der Zucker, speziell die Dextrose, als eine Substanz bezeichnet werden muss, deren Zersetzung, resp. Oxydation in erheblichem Grade durch Katalysatoren der verschiedensten Art beeinflussbar ist.

Nach diesem ersten allgemeinen Ergebnis war es von grosser Wichtigkeit, zu untersuchen, ob die katalytisch beschleunigte Zuckerzersetzung in der Art der chemischen Produkte sich in Bahnen bewegte, die zu den Prozessen der zellulären oder fermentativen Gärungen Beziehungen erkennen liessen.

Die wichtigsten Arten der Gärung sind zweifellos die „Alkoholgärung“ und die „Milchsäuregärung“. Daneben scheint mir für einen Vergleich mit dem intermediären Kohlehydratstoffwechsel des menschlichen Organismus noch die „Essigsäuregärung“ und die „Ameisensäuregärung“ unser Interesse zu verdienen.

Es fragt sich nun, was lässt sich bei Ersatz der Fermente durch Katalysatoren von diesen Prozessen nachbilden?

Bei Beantwortung dieser Frage möchte ich von der Milchsäuregärung[1]) den Ausgang nehmen. Es ist bekannt, dass dieser Prozess, bei Verwendung lebender Gärungserreger wie unter dem Einfluss des isolierten Fermentes, der „Milchsäurebakterienzymase“, sich durch Spaltung des Zuckermoleküls nach der Gleichung vollzieht:

1) In diesem Zusammenhang, wo es sich vorerst nur um die Annäherungsmöglichkeit der rein chemisch bedingten Vorgänge an die Gärungsprozesse handelt, ist von einer Berücksichtigung des optischen Verhaltens dieser Säure Abstand genommen worden. Betreffs der interessanten Einzelheiten in diesem Punkt möchte ich auf Czapek, Biochemie der Pflanzen 1905. I. p. 264 u. 265, sowie auf Lippmann, Chemie der Zuckerarten 1904. Bd. I. 409 etc. verweisen.

Digitized by Google

$$C_6H_{12}O_6 = 2C_3H_6O_3$$
Dextrose = 2 Milchsäure.

Aber auch auf rein chemischem Wege ist die Milchsäurebildung aus der Dextrose und den andern Hexosen zu erhalten. Schon Hoppe-Seyler[1]) und Kiliani[2]), sowie andere haben die Beobachtung festgelegt, dass die Dextrose unter der Einwirkung des Alkalis Milchsäure entstehen lässt. Duclaux[3]) und Schützenberger[4]) ist es sodann gelungen, diese Milchsäurebildung durch Auswahl geeigneter Reaktionsbedingungen, namentlich durch Verwendung konzentrierten starken Alkalis bis zu solcher Höhe zu steigern, dass die gebildete Menge 60% vom zersetzten Zucker betrug. Bewiesen schon die ersten Beobachtungen die rein chemische Entstehungsmöglichkeit der Milchsäure, so lieferte die Tatsache, dass mehr als das halbe Gewicht des Zuckers sich in Milchsäure umzusetzen vermochte, dazu den weiteren Nachweis, dass auch hier ein Spaltungsprozess des Zuckers vorlag, bei dem jede der entstehenden Hälften als Milchsäure auftreten konnte. Es darf daher als feststehend betrachtet werden, dass auch rein chemisch unter der katalytischen Einwirkung des Alkalis aus der Dextrose sich durch Spaltung Milchsäure zu bilden vermag, dass mithin diese Gärungsart des Zuckers eine rein chemische Parallele besitzt.

Anders dagegen scheint es mit der alkoholischen Gärung zu stehen. Bis vor kurzem noch galt sie als ein Prozess, der nur von der lebenden Zelle zu Wege gebracht werden konnte, der somit ein spezifisches Produkt der Lebenstätigkeit der Hefezelle darstellte. Durch die wissenschaftliche Grosstat Buchners ist uns die Erkenntnis geworden, dass sich auch dieser Prozess vom „Leben“ loslösen und auf die Wirkung eines Enzyms (Zymase) zurückführen lässt. Es ist bekannt, wie sehr diese Entdeckung, deren Anerkennung nicht ohne schwere Kämpfe erfolgt ist, das Problem der Gärung im Laufe der letzten Jahre umgewandelt hat. Aus der biologischen Stoffwechselsfrage hat sich eine rein chemische, dem Experiment zugängliche Fermentreaktion herauskristallisiert. Unter lebhafter Wärmeentwicklung lässt das Ferment den Zucker in die Produkte Alkohol und Kohlensäure zerfallen. Da dieser Vor-

1) Ber. d. d. chem. Ges. 4, 396. 2) Ibid. 15, 701.
3) Compt. rend. 94, 169. 4) Ibid. 76, 470.

Digitized by Google

gang mit einem Abfall der freien Energie verbunden ist, so muss man sich vorstellen, dass er auch freiwillig sich zu vollziehen bestrebt ist. Allerdings wird ohne Ferment nichts von diesem Vorgang bemerkbar. Aber in Analogie zu andern ähnlichen Fällen darf man annehmen, dass der Prozess nur deshalb scheinbar ausbleibt, weil seine Reaktionsgeschwindigkeit eine ganz ausserordentlich geringe, vielleicht nur eben über Null sich erhebende ist. Wird aber ein Katalysator, in diesem Falle ein Ferment (Zymase) zugegeben, so erfährt die Reaktion eine Beschleunigung, sie wird schon in kurzer Zeit merklich: die alkoholische Gärung in dem üblichen Sinne geht vor sich. Schon Buchner[1]) betont nachdrücklich diese chemisch-energetische Seite des Gärprozesses: „Man darf die chemische Leistung bei der Gärung auch nicht überschätzen. Die Festigkeit der Kohlenstoffkette im Traubenzucker ist durch die regelmässige Anlagerung von Hydroxylgruppen an jedes Kohlenstoffatom wesentlich geschwächt“ ... „Wir müssen also nur annehmen, dass die Zymase einen Anstoss zu geben vermag, welcher der Wirkung von Wärme und von wasserentziehenden Mitteln vergleichbar ist“ ... „Wenn wir uns erinnern, dass exothermische Prozesse nur der Auslösung bedürfen[2]), um in Gang zu kommen, so erscheint uns der Gärungsvorgang nur vom menschlichen Standpunkt aus schwierig realisierbar.“ Der ganze Charakter der Gärungsvorgänge verweist somit für die weitere Forschung auf das Gebiet der Katalyse. Bei dieser Betrachtungsweise musste der Umstand von ganz besonderem Interesse sein, dass es Duclaux[3]) gelungen ist, auch ohne jede Beteiligung von Enzymen rein chemisch aus Zucker geringe Mengen von Alkohol und Kohlensäure zu gewinnen. Dies Resultat lässt sich, wie Buchner und Meisenheimer[4]) bestätigen konnten, erzielen, wenn man Dextrose in alkalischer Lösung bei Luftabschluss und Zimmertemperatur längere Zeit der Einwirkung des Sonnenlichtes aussetzt: die Menge des so erhaltenen Alkohols beträgt bis zu 2—5 % von der Menge des zersetzten Zuckers.

Es erschien mir daher lohnend, den Vorgang der alkoholischen

---

1) E. Buchner, H. Buchner, M. Hahn, Die Zymasegährung, München-Berlin 1903. p. 39—41.

2) Strenge genommen sind nur solche exothermischen Prozesse, welche mit einem Abfall der freien Energie verbunden sind, einer katalytischen Beschleunigung zugängig (Anm. des Verfassers).

3) Compt. rend. 103, 882.

4) Ber. d. d. chem. Ges. 37, 422.

Digitized by Google

Gärung vom Standpunkte der Katalyse einer eingehenden Untersuchung zu unterwerfen. Die Resultate, zu denen mich meine Arbeiten im physikalisch-chemischen Institut der Universität Leipzig geführt haben, sind bereits in der Zeitschrift für physikalische Chemie (Bd. 57, 1—45) veröffentlicht worden. Nach der Richtigstellung und Modifizierung, die sie durch eine weitere Veröffentlichung von Buchner, Meisenheimer und mir[1]) erfahren haben, möchte ich sie in der folgenden Weise zusammenfassen:

Schon oben ist bei der Besprechung der Milchsäuregärung diese Säure auch als ein Produkt der rein chemischen Spaltung des Zuckers unter dem Einfluss des Alkalis charakterisiert worden. Von hier aus nun lässt sich die Brücke zum Alkohol und zur Kohlensäure schlagen[2]). Es ist eine bekannte Tatsache, dass die Milchsäure nach Zusatz von Schwefelsäure beim Erwärmen einen weiteren Spaltungsprozess erleidet: es entsteht aus ihr Acetaldehyd und Ameisensäure nach der Gleichung $CH_3CHOHCOOH = CH_3CHO + HCOOH$. Auch diese Reaktion ist fraglos nach der Ostwaldschen Definition eine katalytische; die Schwefelsäure beschleunigt den Zersetzungsprozess der Milchsäure, sie geht dabei aber nicht in die Endprodukte über, sondern verbleibt unverbraucht und unverändert im Rückstand. Acetaldehyd und Ameisensäure stellen aber, wie ich in der genannten Arbeit nachgewiesen habe, eine Vorstufe zu Alkohol und Kohlensäure dar, sie vermögen sich unter der katalytischen Einwirkung des Rhodiums so gut wie quantitativ in Alkohol und Kohlensäure umzusetzen.

Merkwürdigerweise ist die Frage, ob sich Acetaldehyd und Ameisensäure in Alkohol und Kohlensäure überführen lassen, wie es scheint, nirgendwo in der Literatur ventiliert worden. Und doch ist die Möglichkeit theoretisch naheliegend, dass die genannte Um-

1) Ber. d. d. chem. Ges. 39, 4217. Durch die Nachprüfungen Buchners und Meisenheimers hat sich herausgestellt, dass die katalytische Spaltung des Zuckers in je zwei Teile Acetaldehyd und Ameisensäure, wie ich sie in der erstgenannten Arbeit nachweisen zu können vermeinte, bei den angeführten Experimenten nicht der Tatsächlichkeit entspricht, und dass die Deutung, welche ich meinen Befunden gegeben, hauptsächlich deswegen eine irrtümliche gewesen ist, weil übersehen wurde, dass ein Teil der gebildeten Säure nicht flüchtig ist.

2) Es sei hier besonders hervorgehoben, dass bereits Buchner und Meisenheimer (Ber. d. d. chem. Ges. 37, 420; 39, 3201) auf experimenteller Grundlage der Milchsäure eine grosse Rolle bei der alkoholischen Gärung des Zuckers zugesprochen haben.

Digitized by Google

wandlung stattfindet, dass die Ameisensäure sich in Kohlensäure und Wasserstoff spaltet und der dabei freiwerdende Wasserstoff im „statu nacendi" den Aldehyd zu Alkohol reduziert nach der Gleichung $CH_3CHO + HCOOH = CH_3CHOH + CO_2$.

Da dieser Vorgang jedoch, wie bei der relativen Beständigkeit der Ameisensäure zu erwarten stand, bei niederen Temperaturen in meinen Versuchen nicht eintrat und eine Steigerung der Temperatur bei der labilen Natur des Aldehyds keinen Erfolg versprach, so musste versucht werden, unter Zuhilfenahme von Katalysatoren zum Ziele zu gelangen. Bei der Suche nach einem geeigneten Katalysator wurde ich durch die Arbeiten von Debray und Deville[1]) sowie von Hoppe-Seyler[2]) auf das Rhodium aufmerksam. Die beiden französischen Autoren hatten die Beobachtung gemacht, dass Rhodium als Katalysator die Zersetzung der Ameisensäure in CO_2 und H_2 schon bei einer Erwärmung, die sich nur wenig über Zimmertemperatur erhob, derartig zu beschleunigen vermag, dass sie unter lebhaftem Aufbrausen vor sich geht und in kurzer Zeit zum völligen Verschwinden der Ameisensäure führt. Die Hoppe-Seylerschen Versuche brachten eine Bestätigung dieser Angaben, und es ist interessant zu erwähnen, dass schon dieser Autor auf die Analogie jener Spaltung mit den Gärungsprozessen hinwies, wenn er auch nicht an die Beziehung der Gruppe Aldehyd-Ameisensäure zu Alkohol-Kohlensäure gedacht hat.

Da mir einige kurze Drahtstücke reinen Rhodiums zur Verfügung standen, so suchte ich zunächst nach der von Bredig angegebenen Methode vermittelst Zerstäubung durch den elektrischen Lichtbogen eine kolloidale Lösung dieses Metalles herzustellen und erhielt auch nach einigem Probieren schöne schwarzbraune Lösungen, die sich nach Absetzen des ersten Niederschlages wochenlang ohne merkbare Aenderung haltbar erwiesen. Aber die erhoffte katalytische Beeinflussung der Ameisensäurezersetzung blieb aus, auch bei wiederholten und durch geringen Alkali- resp. Säurezusatz modifizierten Versuchen: weder die Ameisensäure selbst noch ihr Natrium- oder Calciumsalz zeigte bei Temperaturen unter 100° eine nennenswerte Zersetzung. Ich versuchte sodann nach den Angaben Hoppe-Seylers die Wirksamkeit meines Rhodiums zu steigern, z. B. durch Trocknen des aus der kolloidalen Lösung gefällten Mohrs an der

1) Compt. rend. 78, 1782.
2) Ber. d. d. chem. Ges. 16, 117 (1863).

Digitized by Google

Luft, oder dadurch, dass ich es mit Salzsäure versetzte und sodann durch Ameisensäure als reduziertes Metall wiedergewann. Aber auch diese Bemühungen blieben ohne Erfolg. Schliesslich erhielt ich jedoch in dem von Heraeus-Hanau als „Rhodiummohr" bezogenen Präparat eine Substanz, welche in ihren katalytischen Eigenschaften durchaus den Angaben der obigen Autoren entsprach. Wurde eine etwa 3 % Ameisensäurelösung mit einer geringen Menge dieses Mohrs versetzt und gelinde erwärmt (ca. 40°), so trat eine sich durch einen lebhaften Blasenstrom kundgebende Zersetzung ein, bei der als Produkte, wie sich leicht nachweisen liess, Kohlensäure und Wasserstoff entstanden. Um aber für eventuelle Nachprüfungen ein richtiges Bild von der Empfindlichkeit des Katalysators zu geben, sei nicht unerwähnt gelassen, dass selbst dieses Präparat öfters ohne erkennbare Ursache, vielleicht bei zu starkem Erwärmen oder zu hoher Konzentration der Ameisensäure plötzlich versagte. Eine leicht saure Reaktion schien günstiger zu sein als die neutrale oder alkalische; auch gelang es zuweilen, unwirksam gewordenes Rhodium in einer sauren Lösung durch Zusatz einer Spur Natriumcarbonat wieder zu katalytischen Wirkungen befähigt zu machen. Insbesondere aber war anscheinend wegen eintretender „Gewöhnung" eine wiederholte kurze Benutzung fördernd, und so gelang es mir schliesslich, ein Präparat zu erhalten, welches in schwach saurer Lösung des Natriumformiats (5 %, mit einigen Tropfen normaler Essigsäure zu 100 ccm) äusserst energisch katalytisch wirkte, z. B. schon bei 25° einen deutlichen Blasenstrom bildete und bei 60° am Rande der Flüssigkeit einen ca. 5 mm hohen Schaum entstehen liess. Mit diesem Präparat konnte ich neben anderen ähnlichen den folgenden Versuch anstellen:

7,2 gr ameisensaures Natrium wurden in 150 ccm Wasser gelöst, mit Rhodiummohr (0,2 gr) versetzt und sodann nach Zusatz einiger Tropfen verdünnter Essigsäure am Rückflusskühler langsam auf ca. 60° erwärmt, wobei sich die eintretende katalytische Zersetzung der Ameisensäure durch die lebhaft aufsteigenden Gasblasen zu erkennen gab. Gleichzeitig mit dem Beginn der Erwärmung wurde aus einem zweiten Gefäss 4 gr Acetaldehyd (äquivalent dem Natriumformiat) allmählich zudestilliert, wobei dafür gesorgt war, dass die Aldehyddämpfe tief unten in die katalysierte Flüssigkeit, d. h. dicht über dem am Boden liegenden Rhodium eintraten. Nach 3 Stunden wurde der Versuch abgebrochen, die Lösung vom Rhodium abgegossen, alkalisch gemacht und eine halbe Stunde im

Digitized by Google

Rückflusskühler gekocht, um eventuell vorhandenen Ester zu verseifen. Sodann wurde zweimal fraktioniert destilliert und die jedesmal zwischen 70° bis 98° übergehenden Anteile aufgefangen. Die so erhaltene Flüssigkeit wurde entwässert und zeigte nunmehr bei erneuter Destillation einen konstanten Siedepunkt von 78,3 bis 78,8°. Ihre Menge betrug 3,3 ccm. Diese Flüssigkeit roch wie Alkohol und gab die Benzoylchloridreaktion, ferner die Lieben sche Jodoformreaktion, aber keinen Silberspiegel bei Nachprüfung auf Aldehyd. Sie bestand somit aus Aethylalkohol.

Die erhaltene Ausbeute (gefunden ca. 60—70%) an Alkohol war eine derartig grosse, dass der glatte, so gut wie quantitative Verlauf der Umsetzung durch dieses Resultat gesichert war, ein Schluss, der umsomehr berechtigt erscheinen musste, als schon während des Versuchs trotz energischer Kälteanwendung aus dem offenen Rohr des Rückflusskühlers ein Entweichen von Aldehydspuren durch den Geruch hatte konstatiert werden können.

Es war somit durch diesen Versuch bewiesen, dass Acetaldehyd und Ameisensäure durch eine freiwillig eintretende Umsetzung sich zu Alkohol und Kohlensäure umzubilden vermögen.

Seine eigentliche Bedeutung erhält aber dieser Versuch erst im Zusammenhang mit den vorher besprochenen Spaltvorgängen, an deren Kette er sich als letztes und wesentlichstes Glied anschliesst. Wir sehen, wie unter fortgesetzter, ausgewählter katalytischer Beeinflussung der Zucker (Dextrose) sich rein chemisch bis zu Alkohol und Kohlensäure abbaut über die Stufen:

Dextrose
↓ (Alkali als Katalysator)
Milchsäure
↓ (Schwefelsäure als Katalysator)
Acetaldehyd-Ameisensäure
↓ (Rhodium als Katalysator)
Alkohol-Kohlensäure.

Es darf somit der Nachweis als erbracht gelten, dass auch rein chemisch nach Ersatz der Gärungsfermente durch anorganische Katalysatoren aus dem Zucker die gleichen Endprodukte Alkohol und Kohlensäure erhalten werden können, die bislang als für den Vorgang der Gä-

Digitized by Google

rung, als für die Tätigkeit der Enzyme spezifisch angesehen wurden.

Bevor wir uns zur Besprechung der Analogien wenden, welche dieser katalytische Abbau des Zuckers mit den Vorgängen bei den enzymatischen Gärungen aufweist, bedarf noch der erste Teilvorgang jenes rein chemischen Spaltprozesses eines näheren Eingehens. Wenn oben die Milchsäure als ein Produkt der Zuckerspaltung unter der Einwirkung des Alkalis genannt wurde, so geschah dies zunächst ohne jede Rücksichtnahme auf eventuelle Zwischenstufen. Es muss aber hervorgehoben werden, dass dem Entstehen der Milchsäure eine mehr oder weniger komplizierte Umlagerung des Zuckermoleküls vorausgeht.

In erster Linie war hier auf die intramolekularen Umlagerungen Rücksicht zu nehmen, wie sie Lobry de Bruyn und van Ekenstein an den verschiedenen Zuckerarten aufgefunden haben. Seit den grundlegenden Arbeiten dieser beiden Autoren[1]) kann es als sicher gelten, dass der Einfluss der Hydroxylionen verschiedene nahe verwandte Aldosen und Ketosen ineinander überzuführen vermag. Speziell für die Dextrose, Fruktose und Mannose ist es bekannt, dass sie sich in alkalischen Lösungen wechselseitig ineinander umlagern: Dextrose $\rightleftarrows$ Fruktose $\rightleftarrows$ Mannose. Diese Umwandlung geschieht derartig, dass die optische Drehung dabei in allen Fällen gegen 0° zu abnimmt; ein Gleichgewicht im strengen Sinn des Wortes hat bislang jedoch nicht erwiesen werden können. Die Geschwindigkeit, mit der sich diese Umbildung vollzieht, ist eine erhebliche; wie der beigefügte Versuch zeigt, ist sie grösser als diejenige des gleichzeitigen Zersetzungsvorganges: Erwärmt man 20 gr Dextroseanhydrid, welches nebst 10 ccm n-KOH zu 500 ccm gelöst ist, auf 63°, so beträgt die Drehung nach 10 Minuten $= + 5° 30'$, nach 30 Minuten $3° 10'$, nach 85 Minuten $1° 50'$; schliesslich ist α_D von $+ 46°$ auf ± 0 gesunken, ohne dass mehr als ein ganz geringer Bruchteil des Alkali an organische Säure gebunden wäre"[2]).

Es muss demnach als sicher angenommen werden, dass derartige Umlagerungsvorgänge auch bei den hier besprochenen Zersetzungen eine Rolle spielen. Zum Teil mag sich auf diesem Wege die beschleunigende Wirkung erklären, welche das Alkali auf die

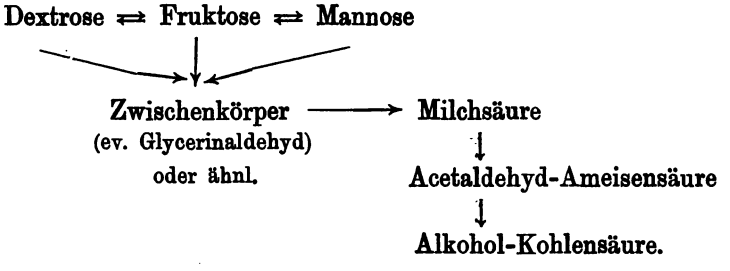
1) Recueil des travaux chim. des Pays Bas. 14, 156, 203; 16, 262. Ber. d. d. chem. Ges. 28, 3078.

2) Citiert nach Lippmann, Chemie der Zuckerarten 1904. I, 343.

Digitized by Google

Zersetzung der Dextrose ausübt: es entsteht eben in einem gewissen Anteil aus dieser Aldose die weit reaktionsfähigere Fruktose; sie wird von den zur genannten Trias gehörigen Stoffen zweifellos am schnellsten der Zersetzung anheimfallen, und da ihre ständige Nachbildung gesichert ist, erscheint es in hohem Grade wahrscheinlich, dass ein grosser Teil der Zerfallsprodukte seinen Weg über diese Stufe (resp. die von Wohl[1]) angegebene Enolform derselben) nimmt.

Aber auch bei der Spaltung des Zuckers ist die Milchsäure wohl kaum als das primäre Spaltstück aufzufassen. Für das Vorhandensein einer unbeständigeren Vorstufe (etwa Glycerinaldehyd; Buchner und Meisenheimer[2]) spricht vor allem der Umstand, dass es schon durch gelinde Oxydationsmittel gelingt, ihre Bildung in alkalischen Zuckerlösungen zu verhindern (Framm[3]). „Da bereits entstandene Milchsäure durch so schwache Agentien wie Hydroperoxyd oder Luftsauerstoff kaum angegriffen werden dürfte, muss ein ihrem Auftreten vorhergehendes Zwischenprodukt durch jene Oxydationsmittel zerstört werden“[2]). Es lässt sich somit die hier besprochene unter dem katalytischen Einfluss des Alkalis erfolgende Milchsäurebildung sowie deren weitere katalytische Zersetzung in dem folgenden Schema zusammenfassend wiedergeben:



Wenn wir nunmehr an die Aufgabe herantreten, diese katalytisch erfolgenden Zersetzungen auf ihre Bedeutung für die enzymatischen Gärungen zu prüfen, so ergibt sich vor allem die Frage, ob die alkoholische Gärung eine Verwandtschaft mit der katalytischen Entstehungsart des Alkohols erkennen lässt.

1) Ber. d. d. chem. Ges. 33, 3093.

2) Ber. d. d. chem. Ges. 39, 4224 (Buchner, Meisenheimer und Schade).

3) Pflügers Arch. 64, 598 etc.

Digitized by Google

In den folgenden Punkten tritt nun eine Beziehung der beiden Vorgangsarten miteinander zu Tage:

1. In beiden Fällen handelt es sich um einen beschleunigten Selbstzerfall des Zuckers. Diese Beschleunigung wird auf der einen Seite erreicht durch die Zymase, auf der anderen durch die Kombination mehrerer Katalysatoren, der OH-Ionen, der Schwefelsäure und des Rhodiums. Die treibende Kraft ist für beide Vorgänge identisch, es ist das hohe chemische Potential des Zuckers gegenüber der Stufe Alkohol + CO_2.

2. In beiden Fällen besteht der Abbauprozess des Zuckers in einer reinen Spaltung; insbesondere ist der Vorgang nicht an die Mitbeteiligung des Sauerstoffs gebunden. Für den enzymatischen Gärungsvorgang hat sich diese Erkenntnis erst als das Resultat eines langdauernden und wechselvollen Streites ergeben. Für die unter dem Einfluss des Sonnenlichtes erfolgende, rein chemische Alkoholbildung hat schon Duclaux[1]) die Mitwirkung des Sauerstoffs ausschliessen können. Meine Untersuchung hat diesen Befund bestätigt und in ihrer Art erweitert. Der Sauerstoff ist für den Vorgang der rein chemischen Alkoholbildung nicht nur unwesentlich, er erweist sich sogar bis zu einem gewissen Grade als schädlich. Bei der katalytischen Ueberführung des Aldehyds und der Ameisensäure zu Alkohol und Kohlensäure (Rhodiumversuch s. o.) war der Sauerstoff nach Möglichkeit zu vermeiden, da er (speziell in Form von H_2O_2), wie leicht verständlich, sowohl durch die Oxydierung des Aldehyds zu Essigsäure als auch durch die Bindung des freiwerdenden Wasserstoffs die gewünschte Reaktion beeinträchtigte.

3. Die bei dem katalytischen Zuckerabbau in den Vorstufen auftretenden Substanzen, speziell der Acetaldehyd und die Ameisensäure, finden sich bei der alkoholischen Gärung als häufige „Nebenprodukte“ wieder. Besonders charakteristisch aber will es mir erscheinen, dass die Gärung sich durch bestimmte Züchtungsbedingungen für die Hefe (Oberflächenkultur, N-reiche Nahrung) dahin modifizieren lässt, dass statt des Alkohols und der Kohlensäure erhebliche Mengen von Ameisensäure gebildet werden[2]). Auch verdient es Beachtung, dass bei der „zellenfreien“ Zymasegärung, wo infolge der Ausschaltung aller vital bedingten Nebenprozesse die Zahl der entstehenden „Nebenprodukte“ sich ganz ausserordentlich (anschei-

1) Compt. rend. 103, 882.

2) P. Thomas, Compt. rend. 136, 1015.

Digitized by Google

nend bis auf 3) verringert, neben Milchsäure und Essigsäure auch die Ameisensäure gefunden wird (Ahrens[1]), Buchner[2]).

4. Beiden Vorgängen ist es gemeinsam, dass sie durch die Hydroxylionen beschleunigt werden. Denn nicht nur bei der rein chemischen Zersetzung sind sie für den ersten Teilvorgang die Katalysatoren; auch die Wirkung der Zymase ist in einem alkalischen Medium gesteigert. So fand Buchner[3]), dass die Gärwirkung der Zymase durch Zusatz schwach alkalischer Salze ganz ausserordentlich erhöht werden konnte, z. B. bei Zusatz von 2 % sekundären Natriumphosphat um volle 70 % der ursprünglichen Wirkung. Wenn auch eine derartige Erscheinung sicherlich nicht einer eindeutigen Erklärung zugängig ist, so glaube ich doch in Analogie zu ähnlichen Fällen (cf. OH-Ionen bei der Senterschen Hämase)[4]) es für wahrscheinlich halten zu müssen, dass auch hier in der gleichsinnigen Einwirkung von Enzym und Alkali eine Ursache der Steigerung liegt und dass entsprechend einer schon von Buchner[5]) geäusserten Vermutung „die Bedeutung des Alkalis für die Gärwirkung in einer Erleichterung des chemischen Vorganges des Zuckerzerfalles beruht".

5. Der Prozess der rein chemischen Alkoholbildung enthält als einen Teilvorgang eine Reduktion, die Ueberführung des Aldehyds in Alkohol. Es ist nun in hohem Grade auffallend, dass auch der Hefepresssaft regelmässig ein Enzym einschliesst, welches, wie sich am Methylenblau zeigen lässt, eine kräftig reduzierende Wirkung besitzt. Diesem Befund kommt aber noch insofern ein wesentlich erhöhtes Interesse zu, als von Hahn[5]) erwiesen ist, dass jene beiden Fermente zu einander in einer besonders nahen Beziehung stehen. Während andere der mit der Zymase vergesellschafteten Enzyme, z. B. die Endotryptase, hinsichtlich des Grades ihrer jeweiligen Wirkungsintensität von der Höhe des Gärungsvermögens der Zymase unabhängig sind, resp. sich sogar in einer gegensätzlichen Beziehung befinden, sind die Schwankungen der Reduktasewirkung gleichsinnig denen der Gärungswirkung. „Es sinkt[5]) bei Aufbewahrung des Presssaftes in Eis die Gärwirkung vollkommen parallel der Reduktionswirkung ab:

1) Zeitschr. f. angewandte Chem. 1900. p. 483.

2) E. Buchner, H. Buchner, Hahn, Zymasegärung 1903. 224.

3) E. Buchner, H. Buchner, Hahn, Zymasegärung 1903. 144.

4) Zeitschr. f. physik. Chem. 50, 680.

5) Zitiert nach E. Buchner, H. Buchner und M. Hahn, Zymasegärung 1903. 347, 348.

Digitized by Google

	20 ccm Presssaft + 4 g Rohrzucker bilden CO_2 in 24 Std.	10 ccm Presssaft reduzieren 0,5 ccm 1% Methylenblau-Lösung in:
Presssaft frisch	0,503	2 Minuten
„ 24 Std. alt	0,201	4 „
„ 48 „ „	0,093	6 „
„ 72 „ „	0,071	20 „

„Wie man sieht, ist hier nach 72 Stunden ein fast vollkommenes Sistieren der Gärungswirkung erfolgt; gleichzeitig ist aber auch die Reduktionszeit des Presssaftes so verlängert, wie sie sonst nur bei erhitztem Presssaft beobachtet wird.“ „Solche Trockenpräparate, die beim Lagern ihre Gärkraft verloren hatten, wirkten auch nicht mehr reduzierend.“ „Die begünstigende Wirkung, welche die Suspension in Bouillon auf die Reduktion der Dauerhefe ausübt, tritt auch bei der Gärung hervor.“ „Es soll hierdurch nicht etwa bewiesen werden, dass Gärung und Reduktion durch das gleiche Enzym hervorgerufen wird. Aber die Tatsache, dass die beiden Erscheinungen augenscheinlich durch dieselben Momente beeinflusst werden, legt jedenfalls den Gedanken sehr nahe, dass auch die Reduktion, ebenso wie die Gärung durch die Zymase hervorgerufen wird, auf der Wirkung eines enzymartigen Körpers beruht, der für gewöhnlich in der Leibessubstanz der Zellen eingeschlossen ist.“

6. Beide Vorgänge zeigen ein ähnliches Verhalten dem Schwefel gegenüber. Hefe sowohl wie Zymase vermag, mit Schwefelblumen oder Natriumthiosulphat verrührt, SH_2 zu entwickeln[1]), ferner hat Rubner[2]) unter der gleichen Bedingung das Auftreten von Mercaptan gefunden. Auch für den rein chemischen Zuckerabbauprozess auf seiner letzten Stufe liess sich Aehnliches beobachten. Wurde Schwefel oder Natriumsulfit zu der rhodiumhaltigen Aldehyd-Ameisensäuremischung zugegeben, so erfolgte ebenfalls eine Einbeziehung des Schwefels in die Reaktion; es entstanden Reduktionsprodukte: Schwefelwasserstoff entwich und daneben trat ein intensiver sulfinartiger Geruch auf.

7. Eine besondere Parallele der beiden Vorgänge scheint mir schliesslich noch die kürzlich von F. Ehrlich[3]) aufgefundene Vergärbarkeit der Aminosäuren zu bieten. Dieser Vorgang, der

---

1) cf. Buchner und Hahn, Zymasegärung 1903. 342, 343.

2) Archiv f. Hygiene 19, 136.

3) Zeitschr. d. Vereins d. d. Zuckerindustrie 55, 592 und Biochem. Zeitschrift 1, 31.

Digitized by Google

ebenfalls zur Bildung von Alkoholen führt, entspricht der Bruttogleichung:

$$X \cdot CHNH_2 \cdot COOH + H_2O = X \cdot CH_2OH + CO_2 + NH_3.$$

Zur Erklärung dieser Reaktion wird es nun von Ehrlich als eine „Möglichkeit, die gerade die Entstehung gewisser Nebenprodukte bei der Gärung erklären würde", bezeichnet, dass sich zunächst unter Freiwerden von Ammoniak die entsprechende Oxysäure bildet und dass diese sich dann, in Analogie zum Spaltungsprozess der Milchsäure in Aldehyd und Ameisensäure, weiter zerlegt:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CHNH_2 \cdot COOH + H_2O$$

$$= \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH + NH_3$$

Amidosäure (Leucin) ⟶ Oxysäure (Leucinsäure).

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CHO + HCOOH$$

Leucinsäure ⟶ Isovaleraldehyd + Ameisensäure.

Diese Annahme, bei der sodann nach Ehrlich durch die Reduktase der Hefe die Ueberführung des Aldehyds in den Alkohol und durch die Oxydase der Hefe die Umbildung der Ameisensäure in Kohlensäure erfolgen würde, bietet eine weitgehende Analogie zu dem letzten Teilprozess der katalytischen Alkoholbildung. Bei Akzeptierung dieser Auffassung, die wegen des oben gezeigten leichten Eintritts der erforderlichen Umsetzung zwischen dem Aldehyd und der Ameisensäure sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnt, würde die Verwandtschaft dieses Prozesses mit der Zuckergärung gegeben sein.

So auffallend auch die in den vorstehenden Punkten sich findenden Analogien sind und so sehr sie im allgemeinen die Verwandtschaft des katalytischen Zuckerabbaues mit der Gärung zu erkennen geben, so ist doch zu betonen, dass auf Grund von Analogien in dieser Frage kein abschliessendes Urteil gegeben werden kann. Die Entscheidung darüber, ob oder wie weit in beiden Fällen der gleiche Weg des Abbaues eingehalten wird, kann nur experimentell erbracht werden.

Aber auch jetzt schon tritt klar zu Tage, wie wichtig und aussichtsreich es ist, das Gärungsproblem von dem Gesichtspunkt der Katalyse aus anzufassen. Bei dem Interesse, welches den Gärungserscheinungen für die Physiologie und Pathologie der tierischen Stoffwechselsprozesse zukommt, sei daher in einem kurzen

Digitized by Google

Abriss wiedergegeben, wie auf Grund der vorstehenden Beobachtungen über den katalytischen Zuckerabbau — zunächst hypothetisch — eine einheitliche Vorstellung dieser Vorgänge ermöglicht wird.

Die für den tierischen Stoffwechsel am meisten interessierenden Gärungsarten sind, wie ich glauben möchte, die folgenden:

1) Milchsäuregärung:
   $C_6H_{12}O_6 = 2C_3H_6O_3$
   Dextrose = 2 Milchsäure.
2) Alkoholgärung:
   $C_6H_{12}O_6 = 2\ (C_2H_5OH + CO_2)$
   Dextrose = 2 (Alkohol + Kohlensäure)
3) Essigsäuregärung:
   (als „Oxydationsgärung" geht sie unter Aufnahme von Sauerstoff vor sich)
4) Ameisensäuregärung:
   (anscheinend eine reine Spaltungsgärung).

Zunächst gewinnt es den Anschein, als ob bei allen diesen Gärungsarten streng von einander geschiedene Prozesse vorliegen. Denn für jede dieser Zersetzungen des Zuckers ist es gelungen, ein spezifisches Ferment zu isolieren: für die Milchsäuregärung die „Milchsäurebakterienzymase"[1] (Buchner), für die Alkoholgärung die Zymase (Buchner)[2], für die Essigsäuregärung die „Alkoholoxydase" (Buchner)[3] und schliesslich für die Ameisensäuregärung das Formizym (Kobert)[4]. Bei aller Spezifität der jedesmaligen Fermentwirkung scheint mir aber doch der Gesamtheit der Gärungsvorgänge ein mehr oder weniger einheitlicher Zuckerabbauprozess zu Grunde zu liegen. Die Richtungen, in denen die chemischen Spaltungen des Zuckers bei der Gärung erfolgen, werden in ihrem letzten Grunde nicht durch das jedesmal einwirkende Ferment bestimmt, sondern sie sind durch die chemische Konstitution des Zuckermoleküls und seiner Derivate ein für allemal gegeben. Wenn wir annehmen, dass dieser Spaltungsprozess ein vielartiger oder vielstufiger ist, so lässt sich die spezifische Einwirkung der Fermente unschwer darauf zurückführen, dass sie nach Art von Katalysatoren auswählend die eine oder die andere Reaktion beschleunigen und zur vorherrschenden machen.

1) Ber. d. d. chem. Ges. 36, 634 (Buchner und Meisenheimer).
2) E. Buchner, H. Buchner, Hahn, Zymasegärung 1903.
3) Ber. d. d. chem. Ges. 36, 634 (Buchner und Meisenheimer).
4) Biochem. Zentralbl. 2, 37 (Kobert).

Digitized by Google

Wir würden somit bei der Zuckergärung eine Erscheinung vor uns haben, die sich eng an bereits bekannte Erscheinungen anlehnt. Einige Beispiele mögen dies erläutern: Zunächst der Zerfall des Hydroxylamins[1]). In alkalischer Lösung geht er nach der Gleichung $3NH_2OH = NH_3 + N_2 + 3H_2O$ vor sich; wird aber Platin als Katalysator zugegeben, so tritt diese Zersetzungsart zurück und statt ihrer überwiegt nunmehr eine Zerfallsart entsprechend der Formulierung: $4\,NH_2OH = 2\,NH_3 + N_2O + 3\,H_2O$. Sodann aber möchte ich an die Chlorierungsreaktionen des Benzols erinnern, wo sich Verschiedenheiten zeigen, je nachdem Eisenchlorid, resp. Zinnchlorid oder Jodchlorid als Katalysator zugegeben werden[2]):
$C_6H_6 + Cl_2 = C_6H_5Cl + HCl$ ($SnCl_4$ und $FeCl_3$ als Katalysator)
$8C_6H_6 + 10Cl_2 = 7C_6H_5Cl + C_6H_6Cl_6 + 7HCl$ (Jodchlorid als Katalysator).

Für eine analoge Auffassung des Gärungsvorganges scheint mir vor allem der Umstand zu sprechen, dass die einzelnen Gärungsformen niemals ganz rein, d. h. ohne „Nebenprodukte" in die Erscheinung treten. Diese „Nebenprodukte", die sowohl bei den zellulären als auch den zellenfreien Enzymgärungen mit Regelmässigkeit nachweisbar sind, bestehen nämlich zu einem nicht geringen Teil aus solchen Substanzen, welche unter geänderten Bedingungen auch ihrerseits als Hauptprodukte erscheinen können[3]). So entsteht bei der Milchsäuregärung u. a. auch Alkohol, bei der alkoholischen Gärung auch Milchsäure, Essigsäure und Ameisensäure, bei der Essigsäuregärung auch Alkohol und Ameisensäure und schliesslich bei der Ameisensäuregärung auch Milchsäure, Alkohol u. s. w. u. s. w.[4]).

Um den oben angegebenen Weg der katalytischen Zuckerspaltung für die Zwecke eines hypothetischen Gärungsschemas nutzbar zu machen, bedarf es einer gewissen Modifizierung. Wenn man den Gesamtweg dieses katalytischen Abbaus vom Zucker bis zur Stufe Alkohol-Kohlensäure übersieht und es versucht, sich vorzustellen, dass diese chemischen Umsetzungen in einer kontinuierlichen

---

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 40, 475 (Tanator).

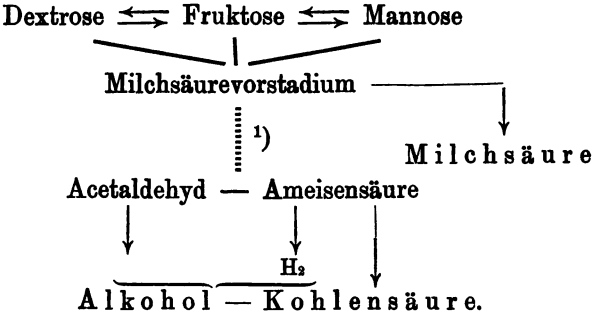
2) Zeitschr. f. physik. Chem. 45, 513 (Luther u. Slator).

3) Es sei bemerkt, dass diese Tatsache bisher stets darauf zurückgeführt worden ist, dass die Isolierung der einzelnen Fermente nicht voll hat erreicht werden können, dass es sich somit um Mischwirkungen gehandelt hat. Natürlich wird diese Erklärung durch die oben gegebene Auffassung nicht umgestossen, sie findet vielmehr in gewissem Sinne ihre Erweiterung.

4) Vergl. Lippmann, Chemie der Zuckerarten 1904.

Digitized by Google

Reaktion ablaufen, so fällt in ihm schon vom rein chemischen Standpunkt eine Unwahrscheinlichkeit auf. Denn man wird schwerlich annehmen können, dass entgegen der Ostwaldschen Stufenregel von dem Erstentstehen der unbeständigeren Produkte die Milchsäure als Vorstufe zu Aldehyd-Ameisensäure auftritt. In gleichem Sinne sprechen aber auch die Beobachtungen der Autoren über die Gärprozesse: die Milchsäure ist, wenn sie erst einmal bei der Gärung fertig gebildet ist, viel zu beständig, um allgemein als die Vorstufe aller weiter gehenden Zersetzungen in Frage zu kommen. Um die katalytischen Beobachtungen auf die Gärungen zu übertragen und in ihrem Wert zu prüfen, ist es daher nötig, auch hier die Zersetzung zu Aldehyd-Ameisensäure statt in die fertig gebildete Milchsäure in ein labileres isomeres Vorstadium (etwa Glyzerinaldehyd s. o.) zu verlegen. Das Schema würde sich demnach wie folgt gestalten:

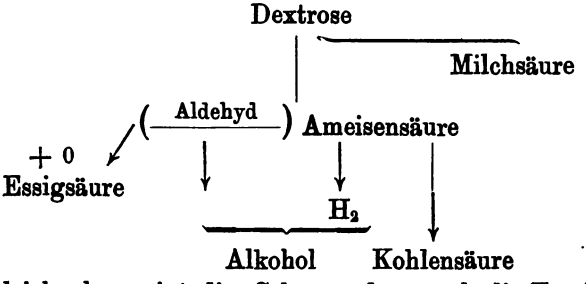


Dieses hypothetische Schema, welches den experimentell nachgewiesenen katalytischen Abbau des Zuckers zu Alkohol und Kohlensäure unter Verschiebung der Spaltung zu Acetaldehyd-Ameisensäure in die Hauptlinie der Zersetzung darstellt, scheint nun in hohem Grade geeignet zu sein, uns die Einheitlichkeit der Gärungserscheinungen näher zu bringen. Zunächst zeigt sie uns die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen der alkoholischen und Milchsäure-Gärung. Auch würde uns das Auftreten von Acetaldehyd, Ameisensäure, Wasserstoff als „Nebenprodukt" bei den genannten Gärprozessen verständlich erscheinen. Speziell aber könnte uns eine derartige Bildungsweise des Alkohols einen

1) Die hier angedeutete Reaktion ist vorerst noch durchaus hypothetischer Natur; sie erscheint nur gestützt durch die Beobachtung einer gleichen Reaktion bei der so nahestehenden Milchsäure. Wegen des vermeintlichen Nachweises dieser Reaktion siehe diese Arbeit pag. 93 Anm. 1.

Digitized by Google

Einblick bieten, wie sich die alkoholische Gärung der Hefezellen unter dem Einfluss bestimmter Kulturbedingungen (s. o. pag. 99) in eine Ameisensäuregärung umzuwandeln vermag. Denn diese Gärung, die bislang abseits zu stehen schien, findet ebenfalls in diesem Gesamtbilde ihren Platz. Ja, es muss als in hohem Grade auffallend gelten, wie sehr sich in allen ihren Einzelheiten diese Gärung dem gegebenen Schema einfügt. Omilianski[1]), welcher den Gärungsprozess des Bacterium formicicum untersuchte, fand hierbei als Produkte: viel Ameisensäure, daneben Alkohol, Milchsäure und Essigsäure; die Ameisensäure zersetzte sich jedoch bald weiter in Wasserstoff und Kohlensäure. Ordnet man die genannten Produkte der Ameisensäuregärung in Anlehnung an die katalytische Zersetzung nach ihrem vermutlichen genetischen Zusammenhang, so ergibt sich ein Schema, welches sich fast in nichts von dem oben aufgestellten Paradigma unterscheidet:



Zugleich aber zeigt dies Schema, dass auch die Essigsäuregärung, bekanntlich eine „Oxydationsgärung", sich mit ihrem Hauptprodukt als einem Derivat des Aldehyds (ev. auch des Alkohols) diesen Spaltvorgängen anzugliedern imstande ist. Somit wären sämtliche genannten Gärungsarten des Zuckers mit ihrem Hauptprodukt in einer Stufe dieser Zusammenstellung vertreten. Ja man kann umgekehrt sagen, dass einer jeden Stufe dieses in Analogie zu den katalytischen Parallelbefunden zergliederten Gesamtprozesses eine spezielle Gärungsform entspricht: Wir haben eine Milchsäuregärung, eine Ameisensäuregärung, eine Alkoholgärung und als oxydative Abart eine Essigsäuregärung. Die einzige Form, die zu fehlen scheint, ist die „Aldehydgärung". Aber selbst dieser Stoff tritt bei den verschiedensten Arten der Gärung (Alkoholgärung[2]), Milchsäuregärung[3]) u. s. w.) als ein Nebenprodukt auf.

1) Chemikerzeitung 28, Ref. 27.
2) Vergl. Lippmann, l. c. I, 381.
3) Vgl. ibid. I, 414 etc.

Digitized by Google

Kleine Mengen dieser Substanz pflegen so gut wie regelmässig den Gärungsprozess zu begleiten; ja bei einigen Gärungserregern, z. B. der Monica albicans (Linossier)[1]), Bac. suaveolus (Sclavo und Gossio)[2]) und Amylobakter aethylicus (Duclaux)[3]) erscheint sogar der Acetaldehyd als eines der wesentlichsten Produkte. Da man jedoch gewöhnt ist, ihn als ein sekundäres Umwandlungsprodukt des Alkohols, d. h. als eine nachträglich unter dem Einfluss des Luftsauerstoffes aus dem Alkohol hervorgegangene Substanz zu betrachten, so hat man diesem Stoffe eine nur verhältnismässig geringe Aufmerksamkeit zugewandt. Ob aber diese Auffassung die richtige ist, oder ob nicht vielmehr, wie schon Schützenberger und Destrem[4]) und andere auf Grund von Gärversuchen bei Sauerstoffabschluss annahmen, der hier gefundene Aldehyd ein wahres Gärungsprodukt darstellt, muss unentschieden bleiben. Jedenfalls aber ist es wichtig zu betonen, dass auch dieser Vorgang nicht lediglich von dem Standpunkt der alkoholischen Gärung aus zu betrachten ist, sondern von allgemeineren Gesichtspunkten, wie sie der Vergleich mit den katalytischen Parallelvorgängen nahe legt.

Das Gesamtergebnis dieses Abschnittes möchte ich in die folgenden Sätze zusammenfassen:

1) Die Dextrose ist eine Substanz, welche ebenso wie einige aus ihr entstehende Spaltprodukte in ihren Zerfallsreaktionen in hohem Grade katalytischer Beeinflussung zugänglich ist.

2) Sowohl die Milchsäuregärung als auch die alkoholische Gärung lässt sich rein chemisch unter der Einwirkung von Katalysatoren hinsichtlich des Entstehens der Gärungsendprodukte reproduzieren.

3) Der Weg, auf dem diese katalytischen Parallelvorgänge zur Gärung sich vollziehen, führt zur Aufstellung eines hypothetischen Schemas der Zuckerzersetzung, welches mir geeignet erscheint, uns einer einheitlichen Auffassung der Gärungserscheinungen näher zu bringen.

---

1) Bullet. de la société chim. III, 4, 697.
2) Chem. Zentralbl. 91, b. 253.
3) Ibidem 96. 122.
4) Jahresber. d. Chem. 1879. 1007.

Digitized by Google

B. Medizinisch-therapeutischer Teil.

Nachdem ich in dem vorstehenden Abschnitt den Nachweis geliefert habe, dass selbst Prozesse wie die alkoholische Gärung und die Milchsäuregärung in einer den betreffenden Fermentvorgängen vergleichbaren Form mit Hilfe rein anorganischer Katalysatoren reproduzierbar sind, wende ich mich nunmehr der Aufgabe zu, die Wandlungen, welche physiologisch die Kohlehydrate im menschlichen Organismus erfahren, von den gleichen katalytischen Gesichtspunkten aus zu untersuchen.

Die wesentlichsten Teilreaktionen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, soweit sie in diesem Zusammenhang interessieren, zeigt die folgende Aufstellung:

1. Vorbereitende Vorgänge im Intestinaltraktus:

Hydrolytische Spaltung der Stärke durch diastatische Fermente über Dextrine bis zur Maltose.

Hydrolytische Spaltung der Maltose durch Maltodextrase[1]) in Traubenzuckermoleküle.

Hydrolytische Spaltung der Saccharose durch ein in der Wirkung ähnliches Ferment (Invertin) in Dextrose und Fruktose.

Hydrolytische Spaltung der Laktose durch Laktodextrase[2]) in Dextrose und Galaktose.

„Das wichtigste Ergebnis des gesamten Abbaues der Kohlehydrate im Verdauungskanal ist, dass durch hydrolytische Spaltung unter dem Einfluss der Fermente das eine Ziel angestrebt wird, die einfachsten Bausteine, vor allem Hexosen, herzustellen und so dem Organismus ein einheitliches Baumaterial zum Aufbau seiner Körpersubstanz zu bieten.... Mit dem Abbau wird das dem tierischen Organismus fremde Molekül zerstört, in ein einheitliches „indifferentes“ Material verwandelt, aus dem der tierische Organismus seine eigenen Kohlehydrate aufbauen kann“ (Abderhalden)[3]).

---

1) Sowohl im Ptyalin und Pankreatin (Mehring, Hamburger, Clemm etc.) als auch in andern Sekreten, aber auch in der Lymphe (Pflüg. Arch. 52, 137; 53, 157; 54, 52 Bial) und im Blutserum (Bial l. c.; Ber. d. d. chem. Ges. 27, 3251 Röhmann etc.) aufgefunden.

2) Pflügers Arch. 95, 60 (Röhmann u. Nagano); Zeitschr. f. Biol. 38, 16 (Weinland).

3) Abderhalden, Physiologische Chemie 1906. pag. 66.

Digitized by Google

2. Umbildung in Reservestoffe:

a) Bildung des Glykogens „durch die Tätigkeit der Leberzellen“ [1]) etc. aus Dextrose, vielleicht auch in gleicher Weise aus Fruktose [2]).

Hydrolytische Spaltung des Glykogens durch ein Ferment [3]) in Traubenzuckermoleküle, vielleicht ähnlich wie bei der diastatischen Spaltung der Stärke über Dextrine und Maltose [4]).

b) Bildung von Fetten, vielleicht über die Zwischenstufe von Fettsäuren [5]).

3. Umwandlung unter Beibehaltung der Hexosenstruktur:

Umwandlung der Fruktose in Dextrose [6]).

Umwandlung der l-Mannose in l-Dextrose [7]).

Auch für die Galaktose ist eine ähnliche Umlagerungsmöglichkeit mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen [8]).

4. Abbau und Verbrennung der Hexosen:

„Wir kennen zwar die Endprodukte: Kohlensäure und Wasser, und wissen, dass eine Oxydation stattfindet; unklar bleibt jedoch vorläufig, über welche Produkte diese führt“ (Abderhalden) [9]).

Was bisher von diesen Vorgängen sich katalytisch hat reproduzieren lassen, möge, soweit ich es aus der Literatur habe aufbringen können, hierunter in gleicher Anordnung Raum finden:

Die erste Gruppe von Reaktionen betrifft die zumeist im Darmkanal sich abspielenden „vorbereitenden“ Fermentprozesse. Es sind

1) Abderhalden, l. c. p. 70. Der gleiche Prozess ist andern Zellen (z. B. den Muskelzellen, Leukocyten etc.) möglich.

2) cf. Naunyn, Nothnagel, Spez. Path. und Ther. 1900. VII. I. p. 428; cf. auch Abderhalden l. c. p. 71, 72.

3) cf. Pflügers Archiv 7, 28 (v. Wittich) etc.

4) Aus Glykogen spaltet Diastase Maltose ab (Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 413; 4, 93 Musculus und Mehring), vielleicht auch Dextrin (cf. Abderhalden l. c. p. 78).

5) Ber. d. d. chem. Ges. 14, 2216 (v. Rechenberg); vergl. Abderhalden l. c. p. 335.

6) Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, 137 (John Haycraft) u. Prager Zeitschr. f. Heilkunde 15 (Palma) etc.

7) Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 530 (Neuberg und Mayer).

8) So fanden Minkowski und Sandmeyer, dass bei Pankreasdiabetes Galaktose zum grössten Teil als Dextrose im Harn wieder erschien. cf. Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 1900, VII, I p. 89.

9) Abderhalden, l. c. p. 78.

Digitized by Google

dies hydrolytische Spaltungen zusammengesetzter Zuckerarten. Sie sind sämtlich — wenigstens in ähnlicher Form — auch als rein anorganisch reproduzierbare Katalysen bekannt:

Substanz	Art der hydrolytischen Spaltung	Katalysator	Autoren	Analoges Ferment
Stärke	über Dextrine in Zucker	H-Ionen	Kirchhoff [1]) Musculus und Mehring [2]) Lintner [3])	Diastase
Maltose	in Dextrose	H-Ionen	Meissl [4]) Sigmond [5]) etc.	Maltodextrase
Saccharose	in Dextrose und Fruktose	H-Ionen; Platin etc.	Oswald [6]) Arrhenius [7]) Hoffmann [8])	Invertin
Laktose	in Dextrose u. Galaktose	H-Ionen	Pasteur [9]) Tollens und Kent [10])	Laktodextrase

Betreffs der zweiten Gruppe der Kohlehydratreaktionen, durch die eine Umbildung in Reservestoffe des Körpers bewerkstelligt

1) Schweiggers Journ. 4, 108 (Kichhoff, der Entdecker dieser Katalyse).

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 408 (Musculus und Mehring). Nach diesen Autoren entsteht unter der Einwirkung der Säuren zunächst Dextrin und Maltose und erst bei weiterer Einwirkung aus der letzteren Traubenzucker. — Doch ist diese Frage noch strittig.

3) Ber. d. d. chem. Ges. 28, 1522 (Lintner u. Düll); Chemiker-Zeitung 21, 752 (Lintner). Nach diesen Untersuchungen sollen die „Säure-Dextrine" im wesentlichen mit den „diastatischen Dextrinen" übereinstimmen. Die von anderen Autoren aufgefundenen Unterschiede sollen sekundäre Veränderungen („Reversionsdextrine") betreffen.

4) Zeitschr. f. analyt. Chem. 22, 115 (Meissl): quantitativer Nachweis der entstehenden Dextrose; gefunden 98,6%.

5) Zeitschr. f. physik. Chem. 27, 386 (Sigmond): Nachweis, dass diese Reaktion dem Gesetz einer Reaktion erster Ordnung folgt und dass die katalytische Wirkung der Säuren proportional ihrem Gehalt an freien H-Ionen ist.

6) Journ. f. prakt. Chem. 29, 385 (Ostwald); Neue Zeitschr. f. Rübenindustrie 13, 61: Nachweis, dass es sich bei dieser Säurewirkung um eine typische Katalyse handelt, die proportional der Konzentration der freien H-Ionen ist.

7) Zeitschr. f. physik. Chem. 4, 227 (Arhenius): Bestätigung der vorigen Arbeit unter Berücksichtigung einiger Besonderheiten.

8) Zentralbl. f. klin. Medizin 10, 793 (Hoffmann): Bestätigung der von Ostwald gefundenen Gesetzmässigkeit und praktische Anwendung.

9) Compt. rend. 42, 347 (Pasteur). Reaktion ist jedoch unter H-Ionen-Einwirkung nur langsam!

10) Zeitschr. d. Vereins d. d. Zuckerindustrie 35, 40 (Tollens u. Kent).

Digitized by Google

wird, ist chemisch zwar wenig bekannt; immerhin aber fehlt es auch hier nicht an Hinweisen, dass diese Vorgänge sich auf Wegen vollziehen, wie sie ähnlich rein chemische Parallelprozesse unter dem Einfluss von Katalysatoren benutzen:

Ueberführung der Hexosen in Glykogen	Reaktion bislang katalytisch nicht reproduzierbar.	Unbekannt, ob durch Fermentwirkung [3]).
Hydrolytische Spaltung des Glykogens in Traubenzuckermoleküle	Katalytisch durch H-Ionen [1])	durch ein Ferment des Körpers (s. o.); auch durch Buchnersche Zymase.
Umbildung von Zucker (Dextrose) in Fett resp. Fettsäuren.	Katalytisch durch Platinmohr aus Dextrose Fettsäuren [2])	durch „Zelltätigkeit".

Für die dritte der obigen Gruppen, für jene eigenartigen Umwandlungen der Hexosen, von denen die Umbildung der Fruktose und der Mannose in die Dextrose die bekannteste ist, haben die Untersuchungen Lobry de Bruyns und Alberda van Ekensteins (s. o. pag. 97) in hohem Masse aufklärend gewirkt. Wir wissen, dass auch rein chemisch unter dem katalytischen Einfluss der Hydroxylionen sich ein gleichgewichtsähnlicher Zustand zwischen der Dextrose, der Fruktose und der Mannose einstellt. Die Umwandlungsfähigkeit ist wechselseitig nach dem Schema: Dextrose $\rightleftarrows$ Fruktose $\rightleftarrows$ Mannose. Wenn auch im einzelnen über die Art dieser Reaktionen im Körper noch wenig bekannt ist, so tritt doch auch hier wiederum deutlich hervor, dass die Bahnen, in denen die fermentativen Stoffwechselreaktionen des Organismus vor sich gehen, im wesentlichen ähnlich sind wie diejenigen, auf denen die chemischen Umsetzungen unter der Einwirkung von Katalysatoren erfolgen:

Reaktion im Körper	Katalyse durch OH-Ionen
Umwandlung der Fruktose in Dextrose Umwandlung der l-Mannose in l-Dextrose	Gegenseitige Umwandlung [4]) von Dextrose, Fruktose, Mannose
Umwandlungen der Galaktose in Dextrose (?)	Umwandlung in isomere Zucker, u. a. in l-Talose, Galtose l-Sorbinose etc. [5]).

1) Es ist bekannt, dass Kochen mit verdünnten Säuren aus Glykogen durch hydrolytische Spaltung Traubenzucker entstehen lässt (cf. Abderhalden, l. c. p. 47). Dass es sich auch hier um eine katalytische Wirkung der Säure handelt, kann nach den vorstehenden Beispielen nicht zweifelhaft sein.

2) Ber. d. d. chem. Ges. 23, 289, 678, 865 (Loew) (vergl. auch Zeitschr. f. physik. Chem. 21, 489 (Raymann und Sulz)). Lässt man 200 ccm 3%-Dextroselösung mit 110 g Platinmohr 2 Tage stehen oder erwärmt die frische Lösung auf 60—70°, so tritt starker Geruch nach Fettsäuren auf.

3) Zwar hat Cremer (Ber. d. d. chem. Ges. 32, 2062) die Bildung von

Digitized by Google

Anders aber verhält es sich bei der letzten der oben genannten Gruppen, welche den Abbau und die Verbrennung der Hexosen betrifft. Auf diesem Gebiet sind wir über die Einzelheiten der Vorgänge im Körper, wie schon erwähnt wurde, nur äusserst dürftig unterrichtet, und es kann vorerst nicht daran gedacht werden, hier eine ähnlich gesicherte Gegenüberstellung zu liefern. Immerhin aber soll versucht werden, auch in dieser Frage, soweit möglich, die bei der katalytischen Betrachtungsweise sich ergebenden Gesichtspunkte zur Geltung gelangen zu lassen.

Dass sich im Blut der Zucker (Dextrose) bis zum völligen Verschwinden zersetzt, ist schon von Cl. Bernard[1]) beobachtet worden. Lépine[2]) hat sodann als erster diese Erscheinung auf die Wirkung eines glykolytischen Ferments bezogen. Das Vorhandensein einer solchen fermentartigen Substanz im Blut ist später von Kraus[3]), Spitzer[4]), Salkowski[5]), Jacoby[6]) und anderen bestätigt worden; allerdings wurde dieselbe von Spitzer und Salkowski als eine einfache Oxydase, nicht als ein spezifisches zuckerzerstörendes Enzym angesehen, während Lépine, Jacoby und auch Blumenthal[7]) die spezifische Natur für erwiesen halten. Wie unklar diese ganze Frage für die Verhältnisse des Blutes zur Zeit noch ist, ergibt sich wohl am deutlichsten daraus, dass in neuester Zeit wiederum Bendix und Bickel[8]) die Existenz eines glykolytischen Enzyms überhaupt geleugnet haben: diese Autoren glauben vielmehr auf Grund ihrer Versuche mit Sodalösungen, dass die Alkalinität des Blutserums (id est die katalytische Fähigkeit der OH-Ionen. Der Verf.) allein ausreichend ist,

---

Glykogen aus Zucker auch unter Einwirkung von zellfreiem Hefepresssaft beobachtet; jedoch war die Erscheinung nicht regelmässig reproduzierbar. Immerhin liegt es nahe, auch für diese Reaktion statt der „Zelltätigkeit" eine Fermentwirkung zu vermuten.

4) Recueil d. trav. chim. d. Pays Bas. 14, 156 und 203; 16, 261 (Lobry de Bruyn und Alberda van Ekenstein).

5) Ibidem (dieselben); vergl. auch Ber. d. d. chem. Ges. 28, 3078.

1) Cl. Bernard, Vorlesg. über Diabetes. Uebersetzt von Posner 1878. p. 195.

2) Compt. rend. 110, 742, 1314. 112, 146, 411, 604, 1185. 113, 18; 120, 139.

3) Zeitschr. f. klin. Med. 21, 315.

4) Pflügers Arch. 60, 603. Berl. klin. Woch. 1894. 949.

5) Virchows Arch. 147. 6) Ibidem. 157, 235.

7) Zeitschr. f. physik. und diaeth. Ther. 1898, 250.

8) Deutsche med. Woch. 1902. Nr. 1, 10. Zeitschr. f. klin. Med. 48, 1 u. 2.

Digitized by Google

um den Zucker in dem beobachteten Masse zum Verschwinden zu bringen.

Zu ungleich bestimmteren Resultaten haben dagegen die Untersuchungen auf glykolytische Fermente in den Geweben geführt. Schon v. Liebig war es bekannt, dass die Muskeln auch bei völligem Abschluss von Luft fortfahren, Kohlensäure zu bilden und dass diese Kohlensäurebildung bei der Contraktion des Muskels zunimmt. Die weitere Forschung (Hermann[1]) u. a.) hat ergeben, dass es sich hier um eine „anaerobische" Kohlensäurebildung handelt, d. h. dass die Kohlensäure in diesem Falle nicht ein Oxydationsprodukt des Stoffwechsels darstellt, sondern durch Spaltung entstanden sein muss. „Es ist nun bekannt, dass bei der Muskeltätigkeit Glykogen verschwindet, und zwar nach Massgabe der Arbeitsleistung, so dass es in der Tat so aussieht, als ob wenigstens der bei der Muskeltätigkeit gebildete Kohlensäureüberschuss mit dem Verschwinden von Glykogen im Zusammenhang stehe. Als Zwischenprodukt zwischen Glykogen und Kohlensäure erscheint Traubenzucker, der sich wenigstens bei Sauerstoffmangel leicht nachweisen lässt" [2]). Einen weiteren Fortschritt in dieser Frage verdanken wir den Untersuchungen Cohnheims[3]). Dieser Autor konnte in Anlehnung an die bekannte Entdeckung von v. Mehring und Minkowski über die Bedeutung des Pankreas für den Diabetes feststellen, dass sich aus dem Gemenge von Muskel und Pankreas eine zellfreie Flüssigkeit gewinnen lässt, welche den Traubenzucker fermentativ unter Bildung von Kohlensäure zersetzt. Jedes Organ einzeln, sowohl das Pankreas wie der Muskel, liessen bei dem gleichen Verfahren nur eine Flüssigkeit entstehen, welche kaum merklich auf den Zucker zersetzend einwirkte. „Man kann den Vorgang in Analogie setzen entweder mit den von Ehrlich gefundenen Tatsachen, dass zur Lysinwirkung Komplement und Zwischenkörper nötig sind, oder man kann (was dem Verf. als das Näherliegende erscheint) an Pawlows Enterokinase denken, die von der Darmschleimhaut sezerniert wird und das Trypsinogen des Pankreassaftes aktiviert" (Cohnheim).

Die einzigen Arbeiten, welche detailliertere Angaben über die Art der aus dem Zucker unter dem Einfluss der Körperfermente

1) Hermann, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln 1867.

2) Zitiert nach J. Loeb, Vorlesgn. über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906. p. 48.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 336; 42, 401; 43, 847.

Digitized by Google

entstehenden Produkte enthalten, sind diejenigen Stoklasas und seiner Schüler[1]). Diese Autoren geben an, nach dem Buchner-Albertschen Verfahren aus den Presssäften der verschiedensten Organe (Muskeln, Leber, Lunge, Pankreas) durch Aether-Alkoholfällung Fermente erhalten zu haben, welche — anscheinend unter sicherem Ausschluss von Mikroorganismen — den Zucker in bestimmten Richtungen abzubauen vermögen. Bei Abschluss von Luft erhielten sie aus der Dextrose sowohl wie aus der Fruktose in einer energisch einsetzenden Reaktion Alkohol und Kohlensäure, und zwar diese in dem für die Gärung charakteristischen Mengenverhältnis. Bei Sauerstoffzutritt traten dagegen andere Produkte auf: Es bildeten sich Säuren, namentlich Essigsäure und Ameisensäure. Ausserdem gelang es Stoklasa, Jelinek und Cerny ein weiteres Ferment zu extrahieren, durch dessen Einwirkung auf den Zucker ziemlich beträchtliche Mengen Milchsäure entstanden.

Diese Untersuchungen haben von den verschiedensten Seiten, so namentlich von Cohnheim, energische Angriffe erfahren. Insbesondere ist von den Gegnern auf die Möglichkeit verwiesen, dass trotz der angewandten Vorsichtsmassregeln Mikroorganismen im Spiele seien. Dieser Vorwurf wird jedoch sowohl von Stoklasa und seinen Mitarbeitern als auch von Arnheim und Rosenbaum[2]) und anderen als unbegründet zurückgewiesen; Arnheim und Rosenbaum gelang es sogar, aus tierischen Geweben Aceton-Dauerpräparate glykolytischer Enzyme herzustellen. Das Ausbleiben der alkoholischen Gärung bei den Versuchen Cohnheims soll, wie Stoklasa in seiner letzten Arbeit[3]) durch Versuche wahrscheinlich macht, in der abweichenden Herstellungsmethode (Cohnheim liess das Gewebe vor der Auspressung gefrieren! Presssäfte gefrorener Gewebe lieferten aber auch Stoklasa nicht die sonst von ihm beobachtete Gärung) begründet seien. Auch Feinschmidt[4]), der im übrigen dem Lager der Gegner Stoklasas

1) Hofmeisters Beiträge 3, 460 (Stoklasa, Jelinek, Viteck). — Ber. d. d. chem. Ges. 36, 4058 (Stoklasa, Cerny). — Pflügers Arch. 101, 311. (Stoklasa). — Zentralblatt f. Physiol. 16, 712; 17, 465. — Ebd. 17, 1 (Simacek).

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 220.

3) Ber. d. d. chem. Ges. 38, 644. Vergl. das eigenartige, wenig überzeugende Schema, welches Stoklasa für die von ihm beobachtete Zuckerzersetzung gibt

4) Compt. rend. 1903. 1340.

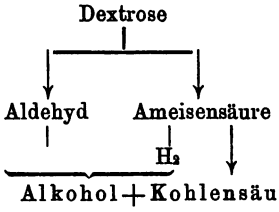
Digitized by Google

angehört, gibt an, neben Kohlensäure und anderen Säuren etwas Alkohol gefunden zu haben, jedoch nicht in einer Menge, dass er es für berechtigt hält, diesen Prozess als alkoholische Gärung zu betrachten. Gerade für diesen Punkt aber ist es wichtig, wenn Stoklasa in seiner schon erwähnten neuesten Veröffentlichung schreibt: „Durch unsere weiteren Forschungen ist es uns gelungen, den Nachweis zu erbringen, dass der Abbau der Kohlehydrate mit der Bildung der Milchsäure und derjenigen des Alkohols und des Kohlendioxyds nicht abgeschlossen ist, sondern dass bei Sauerstoffzutritt auch immer Essigsäure entsteht. Wir haben ferner die Bildung von Ameisensäure nachgewiesen.“ „Wenn die Gärung — bei vollem Luftzutritt — länger als 24 Stunden dauert, so können wir in dem entwickelten Gase neben Kohlendioxyd auch mit voller Sicherheit Wasserstoff nachweisen.“ Stoklasa findet also, wie sich zusammenfassend ergibt, bei anaerober Versuchsanordnung hauptsächlich Alkohol und Kohlensäure, bei Luftzutritt dagegen neben Kohlensäure vorwiegend Essigsäure und Ameisensäure, nach längerer Versuchsdauer auch Wasserstoff.

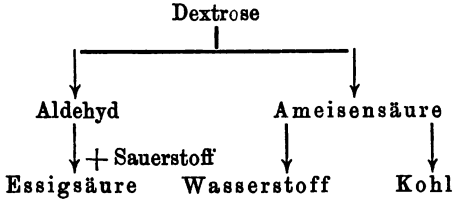
Es ist begreiflich, dass die Mannigfaltigkeit dieser Befunde, speziell jener eigentümliche Reaktionswechsel bei Zutritt von Luft, da er der Wirkung eines „spezifischen glykolytischen Enzyms“ schwerlich zu entsprechen schien, Befremden erregt hat. Was eben die Beurteilung dieser ganzen Frage bislang so erschwert hat, ist das Fehlen jeglicher chemischer Analogiereaktionen gewesen. Hier aber scheinen mir die oben von mir beigebrachten katalytischen Befunde fördernd einsetzen zu können. Wenn sie auch erst den Anfang zu dem katalytischen Parallelstudium für die Gärungsvorgänge bedeuten, so sind sie doch geeignet, uns auf einen möglichen Zusammenhang dieser so eigenartig mannigfaltigen Produkte zu verweisen. Versucht man das von mir aus den katalytischen Befunden konstruierte hypothetische Gärungsschema auf die Stoklasa schen Beobachtungen zu übertragen, so zeigt sich, dass die Produkte keineswegs einander so fern zu stehen brauchen, wie es auf den ersten Blick erscheint, dass sie vielmehr durch sekundäre Einflüsse modifizierte Abarten einer und derselben Zersetzungsart des Zuckers (in Aldehyd und Ameisensäure, cf. katalytische Befunde) darstellen können:

Digitized by Google

1) Schema bei Luftabschluss:



2) Schema bei Sauerstoffzutritt:



NB. In dem Schema sind die von Stoklasa und seinen Schülern unter den jeweiligen Bedingungen aufgefundenen Produkte durch Sperrdruck gekennzeichnet.

Dieser Erklärungsversuch, welchem sich die an sich höchst auffallenden Beobachtungen in geradezu überraschender Weise einfügen, ist vorerst nur, wie ich nochmals hervorheben möchte, ein rein hypothetischer. Er hat im speziellen zur Voraussetzung, 1) dass im Körper, resp. den Gewebspresssäften die Bedingungen zur leichten Oxydation des Aldehyds gegeben sind — eine Annahme, der bei der bekannten fast allgemeinen Verbreitung der „Aldehydasen", welche, ähnlich wie Platin[1]) beim Alkohol, die Oxydierung des Aldehyds zu Essigsäure katalytisch erleichtern, keine Schwierigkeit im Wege steht, 2) dass auch im Körper, ebenso wie es für die verschiedenartigsten Mikroorganismen (Hoppe-Seyler[2]) u. a.) bekannt ist, Fermente vorhanden sind, welche die Ameisensäure zu spalten vermögen — eine Annahme, die zwar nicht als bewiesen, aber doch als recht wahrscheinlich gelten darf.

Wenn mir auch diese Betrachtungsweise den Stoklasaschen Befunden in gewissem Sinne eine Stütze zu geben scheint, so halte ich es doch andererseits keineswegs für wahrscheinlich, dass der alkoholischen Gärung im tierischen Körper eine erhebliche Bedeutung zukommt. Ich möchte vielmehr diese Art der Gärung als eine spezielle Abart des Gesamtgärungsvorganges betrachten, wie sie

1) Fehling, Handwörterb. 3, 76. cf. Bredig, Anorg. Fermente 1901. p. 41.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 5, 395; 11, 566. Pflügers Arch. 12, 1.

Digitized by Google

die organische Natur ausnahmsweise unter bestimmten Bedingungen zu Wege bringt, wenn ihr die Ausnutzung des Gesamtenergievorrates der Kohlehydrate (Kaloriengewinn bei der Oxydation des Traubenzuckers [100 g] zu Kohlensäure und Wasser = 3939 Kal., bei Ueberführung in Alkohol und Kohlensäure = 372 Kal.)[1]) aus irgendwelchen Gründen (z. B. Sauerstoffmangel) nicht möglich ist. Denn bis wir durch weitere Forschungen über diese Fragen näher unterrichtet sind, will mir die Vermutung am ansprechendsten erscheinen, dass der komplizierte tierische Organismus nicht, wie es die „Stoffwechselspezialisten", d. h. die Erreger der einzelnen Gärungsarten, tun, sich auf einen eng begrenzten Teil der möglichen Reaktionen beschränkt, sondern dass er die ihm durch die Vielseitigkeit der Zuckerabbaureaktionen (ausser den genannten auch über Glykuronsäure!) gegebenen Vorteile der Mannigfaltigkeit seiner Aufgaben entsprechend ausnutzt.

Die Endprodukte der Zuckerverbrennung im Körper sind Kohlensäure und Wasser. Es ist noch nicht gelungen, auf katalytischem Wege ohne Anwendung energisch wirkender Reagentien den Abbauprozess bis zu diesen Endprodukten durchzuführen. Den Körperverhältnissen am nächsten zu kommen scheint mir hier die von Gorup-Besanez[2]) beobachtete Zersetzungsreaktion: Traubenzucker wird durch Ozon bei gleichzeitiger katalytischer Einwirkung des Alkalis (aber nur dann!) in einer glatt erfolgenden Reaktion bis zu den Endstufen Ameisensäure, Kohlensäure und Wasser abgebaut. Da die Ameisensäure ihrerseits leicht wiederum zu Kohlensäure und Wasser oxydiert werden kann, so ist hiermit für die Endstufe des vitalen Zuckerabbaues in gewissem Sinne eine katalytische Parallele gegeben.

Der Kohlehydratstoffwechsel des Organismus, von der Einfuhr der Polysaccharide an bis zur Ausscheidung der Kohlensäure und des Wassers, stellt in seiner Gesamtheit einen äusserst komplizierten Chemismus dar, der durch „ein wohl eingerichtetes System von ineinandergreifenden Enzymen" (Oppenheimer) in seinem Ablauf geregelt wird. Soweit wir überhaupt über die einzelnen Phasen dieses wechselvollen Prozesses unterrichtet sind, bewegen sich die Vorgänge in Bahnen, wie sie fast sämtlich in mehr oder minder vollkommener

1) Vergl. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. 1906. p. 80.
2) Liebigs Annalen 125, 211.

Digitized by Google

Nachbildung unter dem Einfluss einfacher anorganischer Katalysatoren reproduziert erhalten werden können. Vom physikalisch-chemischen Standpunkte aus erscheint daher im wesentlichen der Kohlehydratumsatz des Körpers in eine Reihe sich aneinanderschliessender katalytischer Reaktionen zerlegt. Den ersten Gliedern dieser Kette, von der Stärke bis herab zur Stufe der Hexosen, ist als Katalysator das Wasserstoffion gemeinsam; die Hexosen sind dagegen in saurer Lösung beständig, sie erfahren aber unter dem katalytischen Einfluss des Alkalis Umwandlungen, welche ihren weiteren Abbau einleiten.

So sehr auch in der Gesamtheit der Reaktionen des Kohlehydratstoffwechsels eine Beziehung der Prozesse zur Katalyse zum Ausdruck kommt, so deutlich zeigt sich aber auf der anderen Seite der Unterschied, welcher hier zwischen Ferment und Katalysator besteht. Während die Wasserstoffionen, resp. die Hydroxylionen bei diesen Vorgängen jede eine ganze Gruppe von Reaktionen unterschiedslos katalysieren, ist die Wirkung der Fermente in hohem Grade eine spezifische. Jeder einzelnen Substanz aus der langen Kette der Abbaustoffe entspricht zumeist ein besonderes Ferment; die Wirkung desselben pflegt sich aber selbst bei dem adäquaten Stoff nur auf eine kleine Teilreaktion zu beschränken.

Auch von chemischer Seite ist viel dazu beigetragen, diese eigenartigen Beziehungen aufzudecken; besonders haben die Arbeiten von E. Fischer[1]) es an zahlreichen Beispielen gezeigt, „wie ausserordentlich fein die Fermente auf uns nach den jetzigen Vorstellungen über Struktur- und Stereochemie gar nicht erklärbare Unterschiede im Aufbau der einzelnen Verbindungen reagieren.“ „Diese Spezifität zeigt, dass die einfache Erklärung der katalytischen Prozesse im Sinne Bredigs doch nicht völlig ausreicht, um alle Besonderheiten der Fermentwirkung zu erklären, sondern dass in der Wirkung der Fermente noch eine zweite Eigentümlichkeit verborgen liegen muss, die spezifische Einwirkung, die Beschränkung auf ganz bestimmte Gruppen von spaltbaren Stoffen bedingt. . .“ Wenn wir der Vorstellungsweise Oppenheimers folgen, so geben uns diese Beobachtungen E. Fischers „einen

1) Vergl. die Zusammenstellung derartiger spezifischer Fermentwirkungen bei Abderhalden l. c. p. 499—516; ebendort auch eine Besprechung der Beziehungen zwischen Katalyse und Fermentreaktion.

Digitized by Google

Fingerzeig dahin, dass vielleicht die Spezifität der Fermente auf einer besonderen räumlich bedingten Atomgruppierung beruht, dass die Fermente spezifische Gruppen enthalten, die nur an ähnlich konfigurierte Gruppen des Substrats sich anpassen können, und dass nur auf Grund einer solchen Anpassung die zweite Phase der fermentativen Prozesse, der Zerfall des Substrats, erfolgen kann, der sich dann im wesentlichen unter den Bedingungen der Katalyse vollzieht" (Oppenheimer)[1]).

Wenn ich nunmehr das Gebiet des physiologischen Kohlehydratstoffwechsels verlasse, um die pathologisch wichtigste Störung dieses Stoffwechselgebietes, den Diabetes mellitus vom Standpunkt der Katalyse aus zu untersuchen, so ist vorerst zu bemerken, dass wir unter diesem Begriff weder klinisch noch aktiologisch eine einheitliche Erkrankungsform verstehen. Dieser Name umgreift vielmehr eine Summe der verschiedenartigsten Krankheitsprozesse, welche sich in dem einen Symptom, der Glykosurie, resp. der Glykaemie begegnen. Bekanntlich enthält das Blut auch beim Gesunden stets etwas Zucker, im Mittel ca. 1,5 pro mille, während der Harn höchstens Spuren aufweist. Wenn aber der Zuckergehalt des Blutes auf 3 pro mille oder darüber steigt, so pflegt der Zucker in leicht nachweisbarer Menge in den Harn überzugehen. „Die Nieren haben also bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit, den Uebergang des Blutzuckers in den Harn zu verhindern; und hieraus folgt also, dass eine Zuckerausscheidung durch den Harn ihre Ursache teils darin haben kann, dass die obige Fähigkeit der Nieren herabgesetzt, bezw. aufgehoben ist, und teils darin, dass der Zuckergehalt des Blutes abnorm vermehrt wird" (Hammarsten)[2]).

Die erstere Möglichkeit trifft für den „Phloridzindiabetes" zu, scheint aber sonst für die Pathogenese des Diabetes keine allgemeinere Bedeutung zu besitzen. Die zweitgenannte Ursache für die Glykosurie, die Vermehrung der Zuckermenge im Blut, kommt vielmehr für die klinische Frage des Diabetes so gut wie allein in Betracht. Auch sie kann wiederum durch verschiedene Störungen

1) C. Oppenheimer, Med. ärztl. Biblioth. Heft 16, p. 10, 11.
2) Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem. 1904, p. 254.

Digitized by Google

bedingt sein. Einmal kann eine Hyperglykaemie durch überreichliche Zufuhr von Zucker in der Nahrung hervorgerufen werden (alimentäre Hyperglykaemie resp. Glykosurie) oder sie kann dadurch zustande kommen, dass die normal statthabende Aufspeicherung des nicht direkt zur Verwendung gelangenden Zuckers in Form von Glykogen aus pathologischen Gründen versagt (Dyszooamylie).

Wenn auch die Bedeutung dieser Arten der Glykaemie für den Diabetes sich noch keineswegs scharf abgrenzen lässt, so steht es doch fest, dass sie im Gesamtbilde der Zuckerkrankheit, speziell ihrer schweren Formen, nur für einen kleinen Bruchteil der Erscheinungen zur Erklärung herangezogen werden können. Die dominierende Rolle unter den Faktoren, welche die diabetische Hyperglykaemie bedingen, spielt zweifellos der unter pathologischen Umständen eintretende Verlust in dem Vermögen des Körpers, den Zucker, speziell die Dextrose in dem normalen Umfange abzubauen.

Diese Abbaureaktionen, deren Art im Körper in den Einzelheiten allerdings noch wenig bekannt ist, unterstehen, wie mit der grössten Wahrscheinlichkeit angenommen werden muss, dem regulatorischen Einfluss von Fermenten: „die Glykolyse“ ist, um mich der üblichen Ausdrucksweise zu bedienen, die Funktion der „glykolytischen“ Enzyme. Trifft dieses aber zu, dann wird — unabhängig von den Ergebnissen der weiteren Erforschung der noch unbekannten Teilvorgänge dieses glykolytischen Prozesses — die Folgerung notwendig, dass auch bei der Glykaemie als dem Folgezustand einer Störung des fermentativen Zuckerabbaues Anomalien in der Wirksamkeit der zugehörigen Enzyme beteiligt sind. Allerdings hat eine Herabsetzung der glykolytischen Fähigkeiten sich beim Diabetes noch nicht nachweisen lassen. Alles was in dieser Beziehung von den Autoren, so namentlich von Lépine, Bial und anderen, an Beobachtungen beigebracht worden ist, hat sich bei der weiteren Verfolgung nicht als beweiskräftig erwiesen. Es muss aber betont werden, dass ein negatives Ergebnis in diesem Falle wenig oder nichts besagt. Denn so lange wie die hauptsächlichsten physiologischen Reaktionen des Zuckerabbaues sowie deren regulierende Fermente nicht einmal in ihren Hauptzügen sicher festgestellt sind, so lange kann auch nicht erwartet werden, Einsicht in eine etwaige pathologische Störung dieser Vorgänge zu erhalten, so lange darf daher auch dem Fehlschlagen darauf gerichteter Versuche kein besonderes Gewicht beigelegt werden.

Digitized by Google

Das eine aber haben anscheinend doch diese Versuche ergeben: die Feststellung, dass der Abbau des Zuckers, speziell der Dextrose, nicht die Aufgabe eines bestimmten, lokal begrenzten Organes ist, dass es sich vielmehr dabei um einen Vorgang handelt, an dem eine grosse Zahl von Organen, wenn nicht gar die Gesamtheit der Körperzellen beteiligt ist. Daneben aber kommt einzelnen Organen eine Sonderstellung zu, so vor allem nach den bekannten Untersuchungen von v. Mehring und Minkowski dem Pankreas. „Für dieses darf es als sicher gelten, dass in dem Organ das Blut eine Veränderung erfährt, welche für den normalen Ablauf des Zuckerstoffwandels unerlässlich ist, und deren Ausbleiben bei bestimmten Erkrankungen dieses Organes sich im Auftreten des Diabetes äussert; wahrscheinlich handelt es sich darum, dass das Pankreas dem Blut eine noch unbekannte Substanz zuführt. Wichtig ist, dass diese innere Sekretion allein erkranken und dadurch Diabetes hervorgerufen werden kann, ohne dass die „äussere Sekretion" der Drüse gestört wird" (Naunyn[1])). Es erscheint daher berechtigt, den Kohlehydratstoffwechsel, speziell den weiteren Abbau von der Stufe der Hexosen an, als einen den ganzen Körper umfassenden Prozess zu betrachten, bei dem die zirkulierenden Säfte, das Blut und die Lymphe, neben ihren sonstigen Aufgaben einen Ausgleich der Konzentrationsverhältnisse, soweit einen solchen die lokalen Bedingungen zulassen, vermitteln. Bei einem derartigen Prozess müssen, falls man sich ihn rein schematisch verlaufend vorstellt, vom Ausgangsmaterial an bis zum letzten Endglied in der Kette der Zersetzungsprodukte alle Substanzen (scl. soweit löslich) in der zirkulierenden Flüssigkeit vorhanden sein. Von einem jeden Zwischenprodukt wird sich umsomehr vorfinden, je mehr die Reaktionen, welche es entstehen lassen, diejenigen seines Zerfalles an Geschwindigkeit übertreffen. Wird der weitere Abbau auf irgend einer Stufe gehemmt, so tritt, wie es eben beim Diabetes der Fall ist, eine Ueberladung des Blutes mit der dieser Stufe entsprechenden Substanz ein.

Dass in der zirkulierenden Säftemasse des menschlichen Körpers tatsächlich derartige verkettete Gleichgewichtsverhältnisse vorliegen, dafür möchte ich in den eigenartigen, bisher unerklärten Befunden betreffs der Oxybuttersäureoxydation beim Diabetiker eine gewichtige Stütze erblicken: „Der Diabetische, welcher selbst reich-

1) Nothnagel, Spez. Pathol. u. Ther. 1900. Bd. VII, I p. 416.

Digitized by Google

lich Oxybuttersäure ausscheidet, welcher also die in seinen Organen erzeugte Säure nicht vollständig zu oxydieren vermag, oxydiert so gut wie vollständig[1]) die von einem andern Diabetischen ausgeschiedene gleiche linksdrehende Oxybuttersäure, wenn sie ihm in Mengen von 15—20 gr (per os oder subkutan) eingegeben wird" (Naunyn[2]). Diese an sich höchst auffallende Beobachtung wird nun bei der von mir gegebenen Betrachtungsweise verständlich; die künstliche Erhöhung der Oxybuttersäurekonzentration muss nach dem Guldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetz die Doppelwirkung haben, die weitere Bildung dieser Säure (wohl sicher reversibler Prozess!) zu verlangsamen und zugleich die in der Zeiteinheit oxydierte Menge zu vergrössern, sie übt somit auf den Umsatz im Körper eine ausgleichende Rückwirkung aus, die parallel mit der Grösse der eingeführten Säuremenge ansteigt und erst beim völligen Verschwinden des künstlichen Plus aufhört. Erfolgt dieser Ausgleich im Körper schneller als dass ein Mehr an Oxybuttersäure im Urin zur Ausscheidung gelangt, so muss sich eben der Befund ergeben, dass scheinbar der Körper die von ihm selbst gebildete Säure nicht, wohl aber die gleiche fremdartigen Ursprungs oxydieren kann.

Es ist bekannt, dass Lépine, Bial und andere die diabetische Störung des Stoffwechsels auf eine verringerte Oxydationskraft des Organismus zurückzuführen versucht haben. Wenn auch vereinzelt, namentlich in den schwersten Stadien des Diabetes, für das Bestehen einer derartigen Störung der oxydativen Fähigkeiten Belege haben erbracht werden können, so ist doch auf der andern Seite das Ergebnis als gesichert zu bezeichnen, dass die hier angedeutete Ursache keine irgend erhebliche Rolle in der Aetiologie des Diabetes spielt. Bei wohlerhaltenem allgemeinen Oxydationsvermögen ist beim Diabetes vielmehr die Störung eine streng spezifische. Ganz besonders tritt dies in den Versuchen zutage, welche O. Baumgarten[3]) in neuester Zeit unter v. Merings Leitung angestellt hat. Er verfütterte Diabetikern und Hunden ohne Pankreas Substanzen, welche ihrer chemischen Konstitution nach der Dextrose eng verwandt sind, so u. a. d-Glykonsäure, Glykuronsäure, Zuckersäure und Schleimsäure:

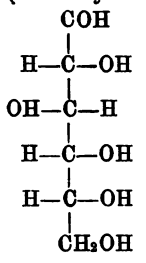
1) Z. B. von 10 g oxybuttersaurem Natron erscheinen nur wenige Decigramme im Urin wieder (diabetischer Hund von Minkowski).

2) Nothnagel, l. c. p. 154 u. 423.

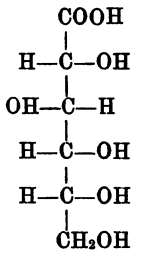
3) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 2, 53 (1905),

Digitized by Google

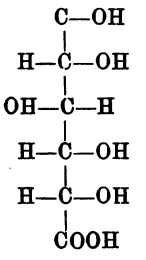
1) Dextrose (= d-Glykose)



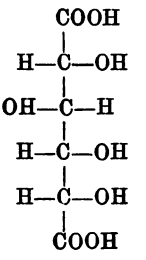
2) d-Glykonsäure



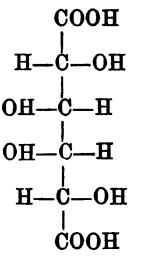
3) d-Glykuronsäure



4) d-Zuckersäure



5) Schleimsäure



Die Versuche ergaben, dass der diabetische Organismus diese dem Zucker nahe verwandten, als direkte Oxydationsprodukte desselben zu betrachtenden Substanzen sämtlich ebenso glatt zerstört wie der gesunde Körper. Diese Befunde sprechen mit einiger Deutlichkeit dafür, dass der Abbau des Zuckers in irgendwie besonderer Weise, nicht einfach durch Oxydation vor sich geht; sie zeigen, wie eine leichte Aenderung am Molekül des Zuckers genügt, um den Abbauvorgang derartig umzugestalten, dass er auch von dem Diabetiker mit der gleichen Geschwindigkeit wie vom Gesunden vollzogen werden kann. „Damit gewinnt die Anschauung von Scheremetjewski, Schultzen, A. Cantani und von Nencki und Sieber wieder an Boden, und in der Tat scheint die Hauptursache der Hyperglykaemie und damit der Glykosurie darin begründet zu sein, dass der zuckerkranke Organismus die Fähigkeit verloren hat, das Zuckermolekül aufzuspalten. Der totalen Verbrennung des Traubenzuckers muss eine vorbereitende Spaltung oder überhaupt ein Eingriff vorausgehen, der das Zuckermolekül lockert und aus dem Gleichgewichtszustand bringt. Erst dann kann die völlige Verbrennung einsetzen“ (Abderhalden)[1]).

So wenig befriedigend auch die bisherigen Resultate der fermentativen Untersuchungen beim Diabetes verlaufen sind, so sehen wir doch, wie immer wieder gerade hier als bei dem Kernpunkt der ganzen Diabetesfrage der Hebel wird eingesetzt werden müssen.

Wir kommen somit zurück zu jenem Vorgang, den wir — allerdings ohne ihn in der Art seines Verlaufes näher zu kennen — als „Glykolyse“ bezeichnen. Schon oben wurde gezeigt, wie sich gerade auf diesem Gebiet durch das vergleichende Studium der katalytischen Parallelvorgänge ein Fortschritt anzubahnen be-

1) Abderhalden l. c. p. 102.

Digitized by Google

ginnt. Was aber unser Wissen über die physiologische Art des Zuckerabbaues fördert, muss auch der Pathologie zu Gute kommen.

So erscheint es mir als ein wesentlicher Fortschritt zu betonen, dass aller Wahrscheinlichkeit nach der Organismus nicht, wie zumeist angenommen wird, den Abbau der Dextrose durch ein einziges Ferment, „das glykolytische Enzym" sich vollziehen lässt. Man muss meines Erachtens vielmehr damit rechnen, dass der Organismus auch bei dem so abänderungsreichen Abbauprozess der Hexosen eine ähnliche Vollkommenheit seiner Hilfsmittel aufweist, wie wir sie an der Vielartigkeit seiner den katalytischen Wasserstoffionen entsprechenden Fermente beim Kohlehydratstoffwechsel kennen gelernt haben.

Ganz besonders aber scheint mir der die Zersetzung einleitende Vorgang, die wechselseitige Umwandlung der Hexosen, einer Abtrennung und selbständigen Untersuchung zu bedürfen. Es ist oben ausgeführt worden, dass unter dem Einfluss des Alkalis die Dextrose sich bis zu einem bestimmten Grade, der an einen Gleichgewichtszustand erinnert, zu Fruktose und Mannose umlagert. Dieser Prozess besitzt, wie gezeigt werden konnte, eine erheblich grössere Reaktionsgeschwindigkeit als die eigentliche Zersetzungsreaktion. Wir haben es daher bei dem katalytischen Dextroseabbau zunächst mit einer Umlagerung in dem Sinne Dextrose $\rightleftarrows$ Fruktose $\rightleftarrows$ Mannose zu tun; der destruierende Prozess schliesst sich in der Hauptsache erst als ein sekundärer Vorgang an, und zwar geht er zu einem wesentlichen Teile über die Zwischenstufe der Fruktose (resp. einer ihr nahestehenden Form; s. o.) vor sich, da diese Zuckerart die bei weitem grösste Zersetzlichkeit aufweist und da sie in dem Masse, wie sie verschwindet, sich aus den anderen Zuckerarten nachzubilden bestrebt ist.

Eine ähnliche vorbereitende Umlagerung ist aber auch im Körper wahrscheinlich. Es steht fest, dass im Körper Einflüsse vorhanden sind, welche artähnliche Umwandlungen zustande kommen lassen. So ist seit langem bekannt, dass der Organismus Fruktose in Dextrose überzuführen vermag. Neuerdings ist aber durch Neuberg und Mayer[1]) auch betreffs der Mannose der Nachweis ihrer Umwandelbarkeit zu Dextrose für den Tierkörper erbracht worden. Von dem Lobry de Bruynschen Schema kehrt

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 530.

Digitized by Google

daher, selbst nach dem Wenigen, was wir bislang wissen, ein nicht unwesentlicher Anteil in den Körperreaktionen wieder: Fruktose ⟶ Dextrose ⟵ Mannose. Für die Umkehrbarkeit dieser Prozesse scheint jedoch noch keine sichere Beobachtung bekannt geworden zu sein. Betreffs der weiteren Frage, ob diesen Zuckerarten im Körper eine ähnlich unterschiedliche Abbaugeschwindigkeit wie in den Reagensglasversuchen unter dem Einfluss des Alkalis zukommt, ist ebenfalls einiges Material vorhanden. Gerade für die hier interessierenden Verhältnisse, für den Diabetes, darf es als eine so gut wie allgemeine Regel (bis auf verschwindende Ausnahmen: Lävulosurie u. dergl.) gelten, dass die Fruktose vom Körper besser vertragen wird als die Dextrose. Es gibt Fälle, in denen der Organismus trotz absoluter Intoleranz für Dextrose die Fruktose noch glatt verbrennt[1]). Aber sowohl in der Quantität des verabreichten Zuckers als auch in der Dauer der Verabreichung ist eine mehr oder minder bald sich einstellende Grenze der Fruktosetoleranz gegeben. Wird diese überschritten, so kommt auch bei Fruktosedarreichung Zucker zur Ausscheidung, nun aber nicht die links drehende Form, sondern Dextrose. Diese Beobachtungen legen, wie auch schon von anderer Seite hervorgehoben wurde, es nahe, die diabetische Hemmung des Zuckerabbaues mit einer Störung in der wechselseitigen Umlagerung der Hexosen in Verbindung zu setzen. Eine nähere Präzisierung dieser Annahme, speziell die Bewertung der Fruktose als einer vermittelnden Zwischenstufe ist z. Z. nicht möglich; sie hat eine eingehende Kenntnis der Einzelvorgänge dieser Umwandlungen im Körper zur Voraussetzung[2]).

1) Literatur cf. Abderhalden, l. c. p. 103.

2) Eine ähnliche Umwandlung der Hexosen als verbreitender Prozess für weitere Reaktionen scheint auch sonst im Kohlehydratstoffwechsel der Organismen vorzukommen. (Vergl. auch Max Cremer, Zucker und Zelle. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 32, p. 49. 1895.) Insbesondere wird, wie ich glaube, eine solche für die Gärprozesse durch die zeitlich-quantitative Verfolgung der Zymasewirkung auf die Dextrose und die Fruktose in hohem Masse wahrscheinlich. Denn wie Buchner (cf. Buchner u. Hahn, Zymasegärung 1903. p. 98 bis 107) für die Zymase durch exakte Messungen sichergestellt hat, werden „auffallenderweise“ (Buchner) Dextrose und Fruktrose trotz ihrer sonst stets verschiedenen Reaktionsfähigkeit gleich rasch vergoren. Da ein derartiges Ergebnis nach den Erfahrungen der reaktionskinetischen Untersuchungen fast mit Sicherheit darauf verweist, dass die eigentlich gemessene Reaktion in beiden Fällen die gleiche ist, so wird es wahrscheinlich, dass auch hier die Zersetzung von dem gleichen Stoff ausgeht und dass eben dies gemeinsame Ausgangsprodukt erst durch vorbereitende, unverhältnismässig viel schneller

Digitized by Google

Mit einer derartigen Auffassung scheint noch ein anderer Befund, die häufig als Begleiterscheinung auftretende Dyszooamylie[1]), in besonders gutem Einklang zu stehen. Wenn die Umbildung der Dextrose im Körper in die eigentlich reaktionsfähige Form (sei es nun Fruktose oder sonst eine Zuckerart) eine Störung erfahren hat, so wird es begreiflich, dass die Hemmung sich nach den verschiedenen Richtungen hin äussert, in denen von dieser Stufe aus Reaktionen erfolgen. Es wäre daher bei einer solchen Annahme verständlich, dass neben dem Abbauprozess auch die synthetische Umformung zum Glykogen abnorm verläuft. Für eine nähere Beziehung der beiden Prozesse bezüglich ihres Ausgangsmaterials, wie sie hier hypothetisch angedeutet ist, scheint mir insbesondere noch die Beobachtung zu sprechen, dass ebenso wie für den Abbauprozess des Zuckers, so auch für die Glykogensynthese beim Diabetes die Fruktose sich als reaktionsfähiger erweist als die Dextrose: selbst wenn die Glykogenbildung aus der Dextrose gestört ist, kann eine solche von der Fruktose aus noch in erheblichem Betrage erreicht werden[2]).

Für die Beurteilung etwaiger pathologischer Störungen dieses Umlagerungsprozesses beim Diabetes müssen die Beobachtungen, die an den katalytischen Parallelvorgängen über Besonderheiten im Ablauf bekannt geworden sind, ein grosses Interesse beanspruchen. Schon von Lobry de Bruyn und Alberda van Ekenstein[3]) konnte festgestellt werden, dass bei der Einwirkung des Alkalis (und der alkalisch reagierenden Salze) auf Dextrose neben den bereits genannten Zuckern (Fruktose und Mannose) noch andere, weniger gut bekannte isomere Hexosenarten (z. B. Glutose) entstanden. Der Prozess war mit dem gegebenen Schema Dextrose ⇌

---

verlaufende Reaktionen, deren vermutliche zeitliche Differenz in dem Gesamtprozess nicht mehr messbar zum Ausdruck kommt, gebildet wird. Zur Stütze dieser meiner Auffassung kann ich anführen, dass bei der Zymasevergärung des Malz- und Rohrzuckers ebenfalls die der Gärung vorangehende Inversionsreaktion mit einer solchen Geschwindigkeit verläuft, dass sie bei der zeitlichen Verfolgung der Gesamtreaktion nicht bemerkbar wird; denn wie Buchner (cf. Buchner u. Hahn, Zymasegärung 1903 p. 98) nachgewiesen hat, vergären auch diese Zuckerarten beide gleich schnell und beide mit der gleichen Geschwindigkeit wie die Monosaccharide, obwohl hier die vorbereitende Reaktion der Invertierung vorausgeht.

1) Wenigstens insoweit als diese Störung einer behinderten Bildung des Glykogens entspricht.

2) cf. Abderhalden, l. c. p. 103.

3) l. c.

Digitized by Google

Fruktose ⇌ Mannose nicht erschöpft; vielmehr zeigten sich, wie u. a. auch Wohl bestätigt[1]), daneben noch in nicht präzisierbarer Weise allerlei Nebenvorgänge geringeren Umfanges. Besonders abweichend und auffallend aber war die Art der Umlagerung der Dextrose unter dem Einfluss von Bleioxydhydrat und Bleiessig[2]): zwar entstand ebenfalls Mannose; Fruktose (oder Pseudofruktose) wurde aber nicht oder nur in sehr geringem Masse gebildet, dafür aber in recht erheblicher Menge Glutose. Dass ein derartig abgeänderter Verlauf der Zuckerumwandlungsreaktionen auf das Zustandekommen weiterer Reaktionen von dem grössten Einfluss sein muss, dass speziell beim Ausbleiben der am leichtesten zersetzlichen Zuckerart, der Fruktose, der Abbauprozess nicht die gleiche Förderung erfährt, ist ohne Weiteres klar. Zugleich aber ist mit diesen Beobachtungen eine Anregung gegeben, auch im Körper, wo das Bestehen analoger Umwandlungsreaktionen mit Sicherheit hat nachgewiesen werden können, in diesem Stadium des Zuckerabbauprozesses nach Anomalien beim Diabetes zu forschen.

Es ist aber nicht nur die sich auch in den obigen Beispielen mit Nachdruck kundgebende Vielartigkeit der Abbaureaktionen des Zuckers, auf welche das Studium der katalytischen Parallelvorgänge verweist; auch die Beziehung, in der sich die den Zuckerabbau bewerkstelligenden Fermente zum umgebenden „Medium" befinden, muss einer eingehenden Berücksichtigung unterzogen werden. Zunächst ist, wie es als erster Cohnheim in seinen bereits erwähnten Versuchen mit Erfolg durchgeführt hat, auf das Vorhandensein fremdartiger aktivierender oder retardierender Stoffe in den für die Fermentwirkung in Betracht kommenden Gewebsflüssigkeiten zu achten. So wäre es z. B. zunächst besonders erwünscht (s. o.), durch Versuche mit Pankreasvenenblut den Einfluss des „inneren Pankreassekrets" auf die glykolytischen Enzyme zu erforschen, um der Art und Weise näher zu kommen, wie der Körper seine Zuckerabbaufermente aktiviert. Immer aber wird der Grad der Alkaleszenz, resp. Acidität und die sonstige Beschaffenheit des Mediums auf das Sorgfältigste für die jeweilige Fermentwirkung in Rechnung zu ziehen sein. Auch muss betont werden, dass selbst bei normalen Fermentverhältnissen die blosse Anstauung des Zuckers oder seiner Abbauprodukte zu einer Hemmung der Fermenttätigkeit zu einem

1) Ber. d. d. chem. Ges. 33, 3093.
2) Recueil d. trav. chim. des Pays Bas. 15, 92; 16, 262.

Digitized by Google

„falschen Gleichgewicht" führen kann[1]). Denn diese Momente sind, wie es sich in zahlreichen Beispielen auf verwandten Gebieten hat zeigen lassen, von einer derartigen Wichtigkeit für den Reaktionsverlauf, dass der Grad der Wirksamkeit eines isolierten Enzymes beim Reagensglasversuch nur unter besonders glücklichen Umständen einen Massstab abzugeben vermag für die von ihm im Gewebe ausgeübte Funktion. Um die extremen Fälle zu erwähnen, so kann ein normal funktionierendes Enzym im Experiment unwirksam werden, weil das neue Medium ungeeignet ist (cf. z. B. Serolipase, die nur im Serum, nicht aber wie die anderen isolierten Lipasen auch in künstlichen wässerigen Lösungen ihre Tätigkeit ausübt); umgekehrt kann aber auch ein im Körper durch die Anhäufung der von ihm gebildeten Produkte in seiner Wirksamkeit inaktiviertes Ferment nach dem Isolierungsverfahren im Reagensglas eine anscheinend normale Tätigkeit vortäuschen.

Die Schwierigkeiten, die sich somit der Erforschung einer pathologischen Störung der Fermentwirkung entgegenstellen, sind ganz ausserordentliche. Die Aufdeckung der katalytischen Parallelen hat, statt eine Vereinfachung zu bringen, eher dazu beigetragen, die Zahl und die Mannigfaltigkeit der möglichen Störungen grösser erscheinen zu lassen, als wie sie bislang Berücksichtigung gefunden hat. Nichtsdestoweniger ist aber die Heranziehung der katalytischen Prozesse zum Vergleich mit den enzymatischen, wie ich gezeigt zu haben glaube, geeignet, für das Studium der letzteren schärfer präzisierte Fragestellungen zu schaffen und so deren Erforschung zu erleichtern. Für die Gesamtbetrachtung muss aber festgehalten werden, dass die Glykaemie nur ein Symptom der diabetischen Prozesse darstellt. Der Aetiologie des Diabetes kann nur Rechnung getragen werden, wenn — was mir vorerst als eine von diesen Untersuchungen abzutrennende selbständige Aufgabe erscheint — der Symptomenkomplex der Glykaemie in seiner Abhängigkeit von Erkrankungen der einzelnen Organe, des Pankreas, der Leber, des Nervensystems u. s. w. eine weitergehende Klärung gefunden hat.

1) Auch die Anstauung des Zuckers scheint mir eine Schädigung der Fermentwirksamkeit bedingen zu können; denn wie bekannt, sind die Zuckerarten imstande mit einer grossen Zahl von Substanzen lockere Bindungen einzugehen und so unter Umständen katalytische Wirkungen (siehe Versuche am Eisen p. 73, 74) aufzuheben. Auch verändert ein grösserer Zuckergehalt die Löslichkeitsbedingungen mancher Salze und kann daher im Körper zu beträchtlichen Aenderungen im Salzbestande des Serums die Veranlassung abgeben.

Digitized by Google

Trotz aller noch bestehenden Unklarheiten besitzt der Nachweis, dass die Einzelreaktionen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, soweit solche bekannt sind, im wesentlichen auch katalytisch als rein chemische Prozesse reproduziert werden können, für die Therapie eine grosse prinzipielle Bedeutung. Denn dieser Nachweis lässt es auf Grund der Analogie der katalytisch-therapeutischen Metallwirkungen im Bereich des Möglichen erscheinen, dass der Ablauf jener Zuckerabbauprozesse, die im Diabetes gestört sind, durch künstliche chemische Beeinflussung gefördert werden kann.

Dass an sich die fermentativen Prozesse des Kohlehydratstoffwechsels auch in der lebenden Zelle einer Beeinflussung zugängig sind, können uns die Beobachtungen lehren, welche an den verschiedenartigen Mikroorganismen erhoben wurden:

So hat zuerst Schulz[1]) und später Biernacki[2]) in umfangreichen Versuchsserien nachgewiesen, dass viele unserer Antiseptica (so z. B. Sublimat 1 : 500 000 bis 700 000, Kalium permanganat 1 : 100 000, Borsäure 1 : 8000, Phenol 1 : 2000 u. s. w.) und auch andere Substanzen (z. B. Jod 1 : 600 000, Jodkali 1 : 100 000, arsenige Säure 1 : 40 000 u. s. w.) vorübergehend die Reaktionsgeschwindigkeit des Gärprozesses in der Hefezelle zu erhöhen vermögen. Ferner haben Richet[3]) und Duclaux[4]) feststellen können, dass der bazilläre Milchsäuregärungsprozess unter dem Einfluss von Sublimat oder Kupfersulfat (1 : 2 000 000) eine Beschleunigung seines Ablaufes erfuhr. Bial[5]) beobachtete sogar vom Kochsalz eine beschleunigende Wirkung auf den Gärprozess: kleine Mengen Hefe, die 1 bis 2% Zuckerlösungen nicht mehr zu verändern vermochten, begannen sofort, wenn ihnen eine ganz geringe Menge Kochsalz zugesetzt war, ihre Gärtätigkeit wieder auszuüben. Am wichtigsten aber erscheinen mir die Untersuchungen von Effront[6]). Diesem Autor gelang es durch allmähliche Gewöhnung der Hefe-

1) Virchows Arch. 108, 427 (1888). Pflügers Arch. 42, 517; 47, 517.
2) Pflügers Arch. 49, 112.
3) Compt. rend. 114, 1494.
4) Duclaux, Mikrobiologie IV, 366.
5) Chem. Zentralbl. 96 b. 1039.
6) Compt. rend. 117, 559.

Digitized by Google

rassen an die Vegetation in fluorammoniumhaltigen Lösungen, deren Vergärungsvermögen anhaltend um ein sehr Erhebliches, in einigen Fällen um das Zehnfache des ursprünglichen Betrages zu steigern. Dass hierbei im eigentlichen Sinne eine Förderung der enzymatischen alkoholischen Gärung erreicht wurde, liess der Umstand erkennen, dass nicht nur der Zucker schneller aus der Lösung verschwand, sondern dass, wie quantitativ nachgewiesen wurde, mehr Alkohol, aber nur eine kleine Menge von Nebenprodukten entstand[1]). Die Beeinflussung war allem Anschein nach eine elektive; denn, wie namentlich die Versuche mit noch nicht an Fluor gewöhnten Hefen ergaben, entsprach die Erhöhung der Gärleistung nicht einer allgemeinen Steigerung der Lebensvorgänge, da gleichzeitig mit dem Ansteigen der Gärtätigkeit die Vermehrungsfähigkeit der Hefe zurückging[2]). Auch von anderer Seite, so von Sorel[3]), wurde die Beeinflussung der Hefe durch Fluoride untersucht und die Angaben Effronts bestätigt gefunden. Aber auch sonst liegen mancherlei Beobachtungen vor, nach denen die künstlich der Zelle zugeführten Substanzen, selbst solche einfachster Art, einen wesentlichen Einfluss auf den Ablauf des intrazellulären Kohlehydratstoffwechsels ausüben. Selbst in qualitativer Beziehung scheint auf diesem Wege eine Modifizierung der Zellvorgänge möglich zu sein. So oxydierten z. B., wie Emmerling[4]) feststellen konnte, bestimmte Rassen von Aspergillus niger bei Gegenwart von Ammoniumsalzen den Traubenzucker in reichlicher Menge zu Oxalsäure, während Calziumsalze z. B. eine ähnliche Bildung nicht zustande kommen liessen.

Wenn es auch nahe liegt, die Erklärung dieser eigenartigen Erscheinungen in katalytischen Beeinflussungen der Stoffwechselsreaktionen zu suchen, so muss doch andererseits betont werden, dass auch diese Wirkungsweise nicht überschätzt werden darf, dass vor allem nicht der Begriff der Katalyse benutzt wird, um über offensichtliche Lücken unserer Kenntnisse hinwegzutäuschen und durch „Scheinerklärungen“ die weitere Forschung zu hemmen. Solange als daher die genannten Einzelbeobachtungen nicht durch spezielle katalytische Parallelversuche klargestellt sind, wird man besser tun, jene Befunde als einfaches Tatsachenmaterial hinzunehmen.

Der Wert aber, den sie auch so schon für unsere Diabetes-

1) Compt. rend. 118, 1420. Mon. IV. 8, 743.
2) Bull. Soc. chim. (3) 4, 148, 476, 731; 6, 786.
3) Compt. rend. 118, 253.
4) Chemiker Zeitung 27, R. 114.

Digitized by Google

therapie besitzen, besteht vor allem in dem in ihnen enthaltenen Nachweis, dass selbst Vorgänge, welche wie diejenigen des Kohlehydratstoffwechsels aufs innigste mit dem „Zellleben" verknüpft sind, innerhalb der intakten Zelle durch Zufuhr geringer Mengen chemischer Substanzen in der Geschwindigkeit (und vielleicht auch Art) ihres Ablaufs modifiziert werden können. Sie dienen daher als eine Stütze für die Aussicht, dass auch im menschlichen Körper eine Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch chemische Mittel statthaben kann. Entgegen unseren jetzigen Anschauungen werden deshalb die Versuche, die Toleranz für Kohlehydrate beim Diabetes auf medikamentösem Wege zu steigern, nicht mehr als von vornherein aussichtslos vernachlässigt werden dürfen.

Wie mir scheint, haben gerade in jüngster Zeit die Erfolge der von Noordenschen Haferkuren durch ihre paradoxe Wirkungsart gezeigt, dass auch beim Diabetes chemische Differenzen in der Nahrung, selbst solche, die unseren analytischen Methoden noch nicht einmal zugängig sind, von der einschneidendsten Bedeutung für den praktischen Erfolg werden können. Ebenso ist die unterschiedliche Wirkung, welche die Verabreichung der verschiedenen Eiweisspräparate auf eine bestehende Glykaemie ausübt (cf. Skala nach von Noorden[1]): für Kohlehydrattoleranz am günstigsten Beikost von Eierklar, sodann von Pflanzeneiweiss, Kasein und der natürlichen Mischung von Eierklar und Eigelb, weniger günstig von Muskeleiweiss), geeignet, die Aufmerksamkeit auf die chemische Beschaffenheit der neben den Kohlehydraten verabreichten Stoffe, seien es nun natürliche Nahrungsmittel oder medikamentöse Substanzen[2]), zu lenken.

1) Zitiert nach J. Strauss, Fortschr. in der Behandlg. d. Diabetes. Deutsch. med. Woch. 1904, Nr. 45, 46, 47.

2) Besonders scheint mir das Fluor auf etwaige Beeinflussungen des Kohlehydratstoffwechsels hin eine Prüfung zu verdienen: Fluor ist als ein regelmässiger Bestandteil der Knochen, der Zähne, des Blutes und der Milch (cf. Albu und Neuberg l. c.) nachgewiesen; vermutlich kommt es aber auch in anderen Teilen des Körpers vor (Kalbshirn enthält z. B. 0,0007% Fluor; Tammann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 322). Ueber die physiologische Bedeutung dieses Stoffes ist noch wenig bekannt. — Durch Versuche von Peters (Zeitschr. f. physik. Chem. 26, 193) ist nachgewiesen, dass die Fluoride schon in kleinen Mengen die Oxydationsfähigkeit der Eisensalze katalys-

Digitized by Google

Wenn ein theoretischer Ausblick gestattet ist, so muss es als das Ideal einer eventuell möglichen katalytischen Therapie des Diabetes bezeichnet werden, 1) dass im Einzelfall der Erkrankung die Stufe festgestellt wird, auf welcher der Kohlehydratabbau seine Störung erfahren hat und 2) dass sodann auf dieser Stufe durch katalytische Beeinflussung (im weitesten Sinne dieses Begriffes) eine dem Normalen angenäherte künstliche Wiederbeschleunigung des Prozesses erzielt wird. Dass es zur Zeit hierzu noch so gut wie an allem fehlt, ist selbstverständlich. Immerhin aber erscheint auch jetzt schon diese Art der Auffassung des Problems erlaubt, wenn nicht geboten. Denn sie ist wie keine andere geeignet, uns durch die sich aus ihr ergebenden Fragestellungen näher in die Vorgänge einzuführen. Vielleicht aber ist auch das Ziel eines auf diesem Wege zu erreichenden therapeutischen Fortschrittes näher, als man glauben mag. Dafür könnte wenigstens der Umstand sprechen, dass man bereits in dem „inneren Sekret" des Pankreas einer chemischen Substanz auf der Spur

---

tisch zu erhöhen vermögen. Hérissey beobachtete, dass ein Zusatz von Natriumfluorid die Hydrolyse der Mannane (zusammengesetzte Zuckerarten) durch die „Seminase" (spezif. Enzym des Johannisbrotes) (Compt. rend. 133, 49) aktivierte; derselbe Erfolg zeigte sich bei der Hydrolyse der Reservekohlehydrate durch die „Cytase" der Leguminosen (Compt. rend. 138, 1003). Neuerdings haben ferner Loevenhart und Peirce (s. unten p. 140 u. 141) einen gleichen beschleunigenden Einfluss minimaler Mengen Fluornatriums (z. B. 1 : 5 000 000) auf die Wirkung der Lipase feststellen können. Nimmt man hierzu die oben angeführten Befunde Effronts, in denen sogar in der lebenden Zelle eine Steigerung der fermentativen Gärtätigkeit durch Fluorsalze in einem sehr ausgesprochenen Masse zur Beobachtung kam, so will es mir naheliegend erscheinen, auch für den menschlichen Körper Beziehungen des Fluors zum Stoffwechsel zu vermuten, vielleicht ähnlich wie sie vom nächsten Verwandten dieses Halogens, dem Jod, das ebenfalls nur in minimaler Menge im Körper vorkommt, schon seit langem bekannt sind. — Merkwürdigerweise besitzen auch die Karlsbader Thermen, von denen ein günstiger Einfluss auf den Diabetes selbst beim Fehlen einer diätetischen Behandlung angenommen werden muss (Naunyn u. a.), unter allen bekannten Quellen einen ausnehmend hohen Fluorgehalt (ca. 0,005 g im Liter). — Und schliesslich sei noch erwähnt, dass nach Schulz (Wirkung und Anwendung der unorganischen Arzneistoffe, Leipzig 1907. p. 74) gerade die Samenkörner der Gramineen dieses Halogen als einen ihrer Bestandteile in wechselnder Menge aufweisen.

Die experimentelle Behandlung dieser Frage, speziell betreffs ihrer etwaigen Bedeutung für die klinischen Befunde bei der v. Noordenschen Haferkur, behalte ich eigenen weiteren Versuchen vor. Der Verf.

Digitized by Google

ist, deren Anwesenheit den Abbau des Zuckers im Körper in einer der Katalyse verwandten Art zu beschleunigen scheint. „Für das Pankreas darf es als sicher gelten, dass in dem Organe das Blut eine Veränderung erfährt, welche für den normalen Ablauf des Zuckerstoffwandels unerlässlich ist, und deren Ausbleiben bei bestimmten Erkrankungen dieses Organes sich im Auftreten des Diabetes äussert; wahrscheinlich handelt es sich darum, dass das Pankreas dem Blut eine noch unbekannte Substanz zuführt" (Naunyn)[1]. „Fassen wir alles zusammen, was wir Positives über die Ursachen der Hyperglykaemie nach der Pankreasexstirpation wissen, so können wir sagen, dass eine Störung der Regulation des Zuckerumsatzes vorliegt und dass offenbar normalerweise die Pankreasdrüse an die Blutbahn einen Stoff abgibt, der den Kohlehydratstoffwechsel regelt" (Abderhalden)[2]. Da nun bei einer nicht gerade kleinen Zahl jener unter dem Namen des Diabetes mellitus zusammengefassten Erkrankungen auch pathologische Veränderungen des Pankreas, speziell solche der Langerhansschen Zellgruppen, angetroffen werden, so scheint mir für diese Fälle der Weg zu einer kausalen katalytischen Therapie vorgezeichnet, und es sollte die weitere Verfolgung dieses ersten, aussichtsreich erscheinenden Weges nicht durch das negative Ergebnis der bisherigen therapeutischen Versuche (Darreichung von Pankreaspräparaten per os und ähnlichem) eine Hemmung erfahren. Nur darf man nicht zu viel von dieser Art der Beeinflussung erwarten: sie wird bei der Verschiedenartigkeit der zum Diabetes die Veranlassung gebenden Störungen nur einzelne Fälle betreffen können. Für andere wird man nach sonstigen katalytischen Beeinflussungen[3] suchen müssen. Auch das Alkali, dessen günstiger Einfluss auf den Diabetes (nicht nur bei bestehender Acidosis!) bekannt ist, verdient in Rückblick auf die obigen Versuche von diesen Gesichtspunkten betrachtet zu werden.

Dass über diesen Versuchen die bewährte diätetische Be-

1) Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. VII. I. (1900) p. 416.

2) Abderhalden, l. c. p. 97.

3) Betreffs der Mannigfaltigkeit der katalytischen Beeinflussbarkeit der Zuckerabbaureaktionen s. o. p. 86 etc. Vergl. meine Arbeiten in Münch. med. Woch. 1905, Nr. 23 u. 36. Vergl. auch „Ueber die Rolle der anorganischen Salze im Organismus vom Standpunkt der Katalyse (Schade), Bäderalmanach 1907. Auch sei hier auf die Beobachtung verwiesen, dass ein Zusatz von taurocholsaurem Natrium zum Blut die Glykolyse steigert (cf. Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 18. II. p. 48).

Digitized by Google

handlungsweise des Diabetes nicht vernachlässigt werden darf, ist selbstverständlich. Den neuen und wichtigen Fortschritt aber, den wir der Heranziehung der Katalyse verdanken, sehe ich darin, dass sie mit dem zur Zeit herrschenden medikamentösen Nihilismus bricht und uns vor scharf präzisierbare experimentelle Aufgaben stellt, um das, was bislang, wie z. B. bei der von Noordenschen Haferkur, unerkannt wirksam geworden ist, bewusst und systematisch für die Therapie zu verwerten.

Digitized by Google

IV. Ueber den Fettstoffwechsel und die Fettsucht vom Standpunkt der Katalyse.

Physiologisch und klinisch in naher Verwandtschaft zum Kohlehydratstoffwechsel steht derjenige der Fette.

Der Chemismus der Wandlungen, welche das Fett im Körper erfährt, scheint erheblich einfacher als bei den Kohlehydraten. Im wesentlichen lässt er sich wie folgt zusammenfassen:

1) Vorbereitende Spaltung der Fette im Darm:

Neutralfette $\rightleftharpoons$ Glyzerin + freie Fettsäuren.

2) Rückbildung der Spaltprodukte nach deren Resorption zu Neutralfetten:

Glyzerin + freie Fettsäuren $\rightleftharpoons$ Neutralfette.

3) Abbau der Fette durch Oxydation zu Kohlensäure und Wasser.

Der erste Teilvorgang dieses Umsatzes, die Spaltung des Fettes in seine Komponenten, wird bekanntlich durch ein Enzym des Intestinaltraktus, welches als „Lipase" bezeichnet wird, bewerkstelligt. Es findet sich im Magensaft, namentlich aber im Pankreassaft und im Sekret der Darmdrüsen[1]). Die Galle scheint es nicht zu enthalten; ihr Einfluss auf die Verdauung der Fette wird im wesentlichen darin gesucht, dass sie das Fett in feinster Verteilung in Emulsion bringt und durch die hiermit verbundene enorme Oberflächenvergrösserung der Einwirkung der Lipase besser zugänglich macht[2]). Die Spaltprodukte des Fettes, das Glyzerin sowohl wie die freien Säuren (bekanntlich zur Hauptsache Palmitin-, Stearin- und Oelsäure) gelangen sodann als wasserlösliche Produkte zur

1) Zentralbl. f. Physiol. 18, 440. 1905. Boldireff.

2) Es sei aber erwähnt, dass man neuerdings geneigt ist, das Eintreten der Emulsierung als eine Sekundärwirkung aufzufassen, lediglich als die Folge einer voraufgehenden Spaltung des Neutralfettes und der damit in alkalischen Lösungen gleichzeitig einsetzenden Verseifung der freigewordenen Fettsäure. cf. Oppenheimer, l. c. p. 285.

Digitized by Google

Resorption. Ob aber die Gesamtmasse des eingeführten Fettes diesen Weg vor der Resorption zu durchlaufen hat, ist noch eine unentschiedene Frage. Daneben steht die Möglichkeit offen, dass auch das Neutralfett direkt in der Form von Emulsionströpfchen von der Darmwand aufgenommen wird[1]).

Sofort mit der Aufnahme der Spaltprodukte findet aber ihre Synthese zu Neutralfett wieder statt. Schon die Darmwand ist, wie Ewald[2]) als erster an ausgeschnittenen Darmstücken feststellen konnte, imstande, das Fett aus seinen Komponenten zu regenerieren, z. B.:

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot OH \\ | \\ CH \cdot OH \\ | \\ CH_2 \cdot OH \end{array} + \begin{array}{l} C_{15}H_{31}COOH \\ \\ C_{15}H_{31}COOH \\ \\ C_{15}H_{31}COOH \end{array} = \begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_{15}H_{31} \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot C_{15}H_{31} \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_{15}H_{31} \end{array} + 3H_2O$$

Glycerin + 3 Palmitinsäure $\rightleftharpoons$ Neutralfett (Tripalmitin) + 3 Wasser.

Auch bei Verfütterung lediglich der getrennten Komponenten (Fettsäuren und Glyzerin) tritt in den abführenden Chylusgefässen keine Anreicherung an Fettsäuren auf, vielmehr findet man auch dann dort nur eine Vermehrung des Neutralfettes (L. Munk), als Beweis, dass die Synthese sich in prompter Weise vollzieht.

Das Schicksal dieses resorbierten Fettes, welches durch den Ductus thoracicus in die zirkulierende Blutmasse gelangt, ist weiterhin ein verschiedenes, je nachdem es durch sofortige Verbrennung als Energiequelle ausgenutzt wird oder im Stützsystem des Organismus in Reservedepots auf mehr oder weniger lange Zeit hin zur Ablagerung gelangt. Ueber die näheren Einzelheiten dieser beiden Vorgänge sind wir jedoch nur wenig unterrichtet.

Ich habe nun auch hier versucht, über das einschlägige fermentativ-katalytische Material einen Ueberblick zu gewinnen und ich kann nicht unterlassen, gleich eingangs zu betonen, dass die Resultate dieser neuartigen Forschungsrichtung bei aller ihrer Lückenhaftigkeit bereits jetzt sich soweit zusammenhängend aneinanderschliessen, dass sie auch auf diesem Gebiet eine wesentliche Förderung bedeuten.

Einer der wichtigsten Fortschritte besteht in dem von Kastle und Loevenhart[3]) gelieferten Nachweis, dass die Wirkung der Lipase sich nicht nur auf den Prozess: Fett $\rightleftharpoons$ Glyzerin + Fettsäure

1) cf. Abderhalden, l. c. p. 113.
2) Arch. f. Physiol. 95, 407. 1884.
3) Amer. chemic. Journ. Vol. 24. p. 491. 1900.

Digitized by Google

erstreckt, sondern dass sie auch auf den entgegengesetzt gerichteten Vorgang beschleunigend einwirkt. Diese Autoren experimentierten mit Aethylbutyrat und fanden, dass hier die Lipase nicht nur die Spaltung zu Buttersäure und Aethylalkohol beschleunigte, sondern, wie die Theorie der Katalyse bei dem reversiblen Prozess (s. o.) hatte vermuten lassen, auch umgekehrt die Synthese dieser Spaltstücke zu Aethylbutyrat. Diese umkehrbare Wirkung der Lipase, die neuerdings in einer eingehenden Untersuchung von Bodenstein [1]) und Dietz bestätigt gefunden und quantitativ genau verfolgt ist, bedingt es, dass sowohl die fermentative Fettspaltung als auch die Fettsynthese ohne besondere Vorkehrungen nicht in einer Richtung bis zu Ende verlaufen kann; vielmehr stellt sich bei einem bestimmten Punkte jedes der beiden Prozesse ein Gleichgewichtszustand ein, in dem alle drei Stoffe: Neutralfett, Säure und Glyzerin (resp. Alkohol) nebeneinander vorhanden sind. Diese allgemeine Folgerung muss auch für die Körperverhältnisse Gültigkeit haben. Hier kommt aber insofern ein modifizierendes Moment hinzu, als im lebenden Organismus Einrichtungen gegeben sind, welche die Fortführung eines Teils dieser Substanzen gewährleisten. So wird der Prozess der „Fettverdauung" im Darm, soweit er auf vorhergehender Spaltung durch die Lipase beruht, dadurch vor dem Stillstand im „Gleichgewicht" bewahrt, dass die Produkte dieser Verdauung, die Spaltstücke des Fettes, stets durch die Resorption beseitigt werden.

Ganz besonders aber ist die Tatsache der Umkehrbarkeit der Lipasewirkung für die innere Bilanz des Fettstoffwechsels von Bedeutung. Denn nicht nur im Darm, auch in dem Pankreas [3]), der Leber [2]) [3]), den Nieren [2]), dem Blut [2]), überhaupt „in den wässerigen Auszügen eines jeden Gewebes, in dem sich normalerweise Fett findet" [4]), sind fermentartige Stoffe von der Wirkungsart der Lipase nachgewiesen. Hier überall wird daher, wenn überhaupt Fette oder die entsprechenden Spaltstücke vorhanden sind, zunächst die Ten-

1) Vorgetragen auf der Versammlung der Bunsengesellschaft zu Dresden 1906. Refer. in Zeitschr. f. Elektrochemie 1906.

2) Arch. f. exper. Path. 14. 379 (Schmiedebergs „Histozym"); auch Bunges „Haematogen" wirkt stark lipolytisch. cf. Fränkel, Deskriptive Biochemie, Wiesbaden 1907, p. 477.

3) Kastle u. Loevenhart: Amer. chem. Journ. Vol. 24. p. 491. 1900.

4) Zitiert nach J. Loeb, Vorl. ü. Dynamik d. Lebenserscheinungen 1906. Leipzig. p. 21.

Digitized by Google

denz bestehen müssen, dass sich das chemische Gleichgewicht Fett $\rightleftarrows$ Glyzerin + Fettsäure einstellt, und zwar mit einer Geschwindigkeit, die, wie ebenfalls von Kastle und Loevenhart experimentell bestätigt gefunden wurde, annähernd proportional der Menge des vorhandenen Fermentes ist. In welcher Weise nun die hier kurz wiedergegebenen Befunde uns Aufschlüsse über die Vorgänge des Fettstoffwechsels im Körper gestatten, hat in besonders klarer Form J. Loeb ausgesprochen. Er schreibt[1]):

„Vom Blut aus diffundieren die Fettsäuren in die Gewebe. Enthalten die letzteren Lipase, so muss dieser Zufluss von Fettsäuren zur Synthese von Fett in den betreffenden Geweben führen, und zwar muss in der Zeiteinheit um soviel mehr Fett in einem Gewebe gebildet werden, je höher seine Konzentration an Lipase ist. Loevenhart hat tatsächlich den Nachweis geführt, dass gerade die Organe, deren Fettgehalt ein Maximum ist, wie z. B. die Leber, auch den höchsten Gehalt an Lipase besitzen."

„Wir sehen ferner, wie es kommt, dass in den Zeiten des Ueberflusses an Fettnahrung unsere Gewebe Fett aufzuspeichern imstande sind, während in Zeiten des Mangels das Fett verschwindet. Wird dem Blute kein Fett vom Darm her zugeführt (und versiegen andere mögliche Quellen der Fettbildung), so muss die verdauende (= spaltende) Wirkung der Gewebslipase über die synthetische überwiegen, und da die Fettsäuren dann aus den Geweben diffundieren, so werden die letzteren schliesslich arm an Fett. Die Fettökonomie unserer Gewebe ist also zum Teil eine Funktion der umkehrbaren Wirkung der Lipase."

Die hier charakterisierte Art der Regulierung des Fettstoffwechsels ist aber nicht die einzige, zu deren Annahme uns die physico-chemischen Untersuchungen berechtigen. Es ist eine allgemeine Erfahrung, dass die Intensität der Enzymwirkungen von dem Vorhandensein weiterer Substanzen in hohem Masse beeinflusst werden kann. Auch für die Lipase sind derartige Beobachtungen gemacht worden. So wird z. B. ihre Wirkung gehemmt durch Blausäure, Salizylsäure etc. (Kastle und Loevenhart); auch im Organismus scheinen solche hemmende Substanzen vorzukommen; denn es ist von manchen pflanzlichen Fetten, wie z. B. dem Leinöl

1) Zitiert nach J. Loeb, Vorl. ü. Dynamik u. Lebenserscheinungen 1906. Leipzig. p. 23.

Digitized by Google

bekannt, dass es, solange ihm noch Spuren pflanzlicher Beimengungen beigemischt sind, sich nur langsam an der Luft oxydiert, dass es aber in absolut reinem Zustand schnell trocknet, d. h. durch Oxydation verharzt. Umgekehrt kennt man ebenfalls Substanzen, welche die Geschwindigkeit der genannten Fettreaktionen, speziell auch die Lipasewirkung steigern. Hierher gehört u. a. die Wirkung der Galle, deren beschleunigende Einwirkung auf die Fettspaltung durch die Lipase schon oben erwähnt ist. Hewlett[1]) nimmt an, dass es sich hierbei namentlich um die Wirkung des Lecithins handelt: wird dieses zur Lipase zugesetzt, so wird dadurch die Fettspaltung ganz erheblich beschleunigt.

Diese letztere Beobachtung scheint mir besonders deshalb unser Interesse zu verdienen, weil sie in naher Beziehung zu einer genauer untersuchten analogen Erscheinung auf dem Gebiet der Giftwirkungen steht. Auch die haemolytische Wirkung des Kobragiftes (Gift der Brillenschlange) wird durch Lecithin aktiviert. Abderhalden[2]) schreibt darüber wie folgt: „Lecithin allein wirkt in den angewandten kleinen Dosen nicht haemolytisch, wohl aber Lecithin und Kobragift zusammen. Es ist hier nicht der Ort, auf diese interessante biologische Erscheinung und ihre Erklärung einzugehen. Wir müssen uns damit begnügen, festgestellt zu haben, dass das Lecithin imstande ist, Gifte zu aktivieren. Von diesem Standpunkt aus ergeben sich manche interessante Fragen. Es ist wohl möglich, dass das Lecithin auch in den tierischen Zellen ein Aktivator ist, und zwar vielleicht der interzellulären Fermente. Wir sehen dass wir durch neuere Arbeiten mehr und mehr zu der Vorstellung hingetrieben werden, dass die Fermente im allgemeinen nicht in aktiver Form von der Zelle abgegeben werden, sondern dass zu der Entfaltung ihrer Wirkung der Einfluss einer zweiten Substanz nötig ist. Wir können uns mit Hilfe solcher Vorstellungen wohl ein Bild von der Regulation der Fermentwirkung in den Zellen machen.“ ... „Umgekehrt hemmt nun Cholesterin die Wirkung des Lecithins ... Setzt man Cholesterin ... in kleinster Menge zu, so versagt die gleiche Lecithinmenge, die vorher genügte, um das Kobragift zu aktivieren ... Lecithin und Cholesterin finden sich in allen Zellen, vor allem auch in den Blut-

1) Zitiert nach J. Loeb, l. c. p. 55. Bestätigt von Loevenhart u. Souder, Journ. of Biological Chemistry. Vol. II. Nr. 1907.

2) Abderhalden, l. c. p. 125 u. 128.

Digitized by Google

körperchen. Es ist wohl möglich, dass sie auch in ihnen ihren Antagonismus entfalten." — Die Möglichkeit ähnlicher regulierend-gegensätzlicher Wirkungen scheint mir nach obigem auch bei der Lipase wahrscheinlich, und es ist als das Ziel der weiteren Forschung zu bezeichnen, die eventuell bei diesem Ferment physiologisch in Wirksamkeit tretenden aktivierenden und retardierenden Stoffe näher zu untersuchen. (Weitere Anfänge dazu s. u. pag. 141, 145 u. 146.)

Aber auch hiermit ist die Vielartigkeit und Kompliziertheit, mit der sich die Lipasewirkungen im Organismus vollziehen, noch bei weitem nicht erschöpfend skizziert. Dies beweisen vor allem die soeben veröffentlichten Untersuchungen von Loevenhart und seinen Mitarbeitern Peirce und Souder[1]). In diesen wird durch bewundernswert umfangreiche und exakte Versuchsserien gezeigt, dass die aus der Leber und dem Pankreas gewonnenen fettspaltenden Fermente in der Art ihrer Wirkung von einander verschieden sind, dass die einen mehr diese, die andern mehr jene Fette, resp. Ester anzugreifen befähigt sind. Ein Auszug einer der von diesen Autoren gegebenen Tabellen möge das spezifische Verhalten illustrieren[2]):

Zur Verseifung benutzter Ester, resp. Fett	Unter gleichen Bedingungen verbrauchte Alkalimenge (ccm einer $^1/_{20}$ norm. Alkalilösung)		Vergleichszahl
	bei Leberlipase	bei Pankreaslipase	
Aethylacetat	14,15	1,3	10, 9 : 1
Aethylbutyrat	13,15	4,07	3, 2 : 1
Methylcaprylat	22,43	18,28	1,23 : 1
Methylpalmitat	0,52	1,88	0,28 : 1
Olivenöl	1,55	10,65	0,14 : 1
Triacetin	5,00	5,04	1 : 1

Neben dieser für die Körperverhältnisse sicher äusserst wichtigen Unterschiedlichkeit in der Art der Lipasewirkungen wurde weiterhin die Beeinflussbarkeit jener Wirkungen durch fremdartige Zusätze geprüft. Auch hier wurde eine ähnlich überraschende Mannigfaltigkeit der Erscheinungen beobachtet. Nur einiges sei hier angeführt. Zunächst möge eine (ebenfalls gekürzte) Tabelle die eigenartig wechselnde Einwirkung der gallensauren Salze (aus Rindergalle) auf die Lipasefunktion des Pankreassaftes veranschaulichen (Loevenhart und Souder):

1) Journ. of biological Chemistry. Vol. II. Nr. 5. März 1907. 391—460.
2) Ibid. p. 444.

Digitized by Google

Zur Verseifung benutzter Ester, resp. Fett	Zusatz v. gallensauren Salzen in %	Alkaliverbrauch: ccm einer 1/20 norm. Alk.	Beschleunigung um	Hemmung um
Aethylbutyrat	0,0	1,90	—	—
„	0,8	3,20	68%	—
„	4,0	2,35	24%	—
Triacetin	0,0	5,80	—	—
„	0,8	3,60	—	38%
„	4,0	3,85	—	34%
Olivenöl	0,0	3,60	—	—
„	0,8	9,55	165%	—
„	4,0	10,85	201%	—

Der Einfluss der Cholate äussert sich somit in durchaus verschiedener Weise, bald stark beschleunigend, bald hemmend, je nach der Art der zur Reaktion kommenden Fette resp. Ester in spezifischer Weise. Aber auch die Konzentration der zugesetzten Salze ist von einschneidender Bedeutung. „Das Optimum derselben liegt für die niederen Ester um 0,1%, während für Olivenöl das Optimum zwischen 2—4% ist."

Ferner wurde die Einwirkung des Fluornatriums auf die Lipasen untersucht (Loevenhart und Peirce). Es ergab sich die wichtige Beobachtung, dass dieses Salz in kleinsten Mengen die Lipasewirkung des Pankreasextraktes erhöht, bei grösserer Konzentration dagegen hemmt (Versuche mit Pankreasextrakt und Olivenöl):

Fluornatriumkonzentration	Aus vergleichenden Versuchen erhaltener Säuremengen:	Beschleunigung um	Hemmung um
0:	6,12	—	—
1:5000000	6,92	13%	—
1: 500000	6,60	8%	—
1: 50000	6,42	5%	—
1: 5000	5,92	—	3%
1: 500	3,07	—	50%

Auch diese Reaktionsbeeinflussung war verschieden je nach der Art des zu spaltenden Stoffes:

Fluornatriumkonzentration	Hemmung bei	
	Olivenöl	Aethybutyrat
1:5000000	— } Steigerung s. o.	2%
1: 500000	—	5%
1: 50000	—	18%
1: 5000	3%	70%
1: 500	50%	85%

Zudem erwies sich das Leberextrakt dem Fluorid gegenüber empfindlicher als das Pankreasextrakt. Es dürfte aber zu weit

Digitized by Google

führen, wenn ich hier auf die so zahlreichen interessanten Einzelheiten dieser neuesten Arbeiten näher einzugehen versuchte.

Aber auch so schon bietet der hier gegebene Ueberblick dieses rasch anwachsenden Forschungsgebietes neue und weitgehende Perspektiven. Er zeigt die Abhängigkeit des intermediären Fettstoffwechsels von der Wirkung der Lipasen und weist damit zugleich auf die Wichtigkeit aller jener Stoffe hin, welche die Wirksamkeit dieser Fermente hemmend oder beschleunigend modifizieren.

Die pathologische Störung des intermediären Fettstoffwechsels, die Fettsucht, steht in einer gewissen Parallele zur oben besprochenen Anomalie im Kohlehydratstoffwechsel, zum Diabetes mellitus. Denn bei beiden handelt es sich um eine spezifische Störung des Körpers in der Verarbeitung eines an sich normalen Nahrungs- und Stoffwechselproduktes. Die Grunderscheinung der Fettsucht ist somit eine dem Diabetes verwandte, mögen auch immerhin die Einzelsymptome beider Erkrankungen naturgemäss soweit differieren, dass klinisch die Zusammengehörigkeit kaum erkennbar ist.

Bekanntlich sind die Ursachen der Anomalien im Fettstoffwechsel, welche zur klinischen „Fettleibigkeit" führen, verschiedenartige. Auf der einen Seite kann die Anreicherung des Fettes im Körper auf einer vermehrten Fettbildung beruhen. Dies ist vor allem bei der so häufigen „physiologischen Adipositas" der Fall, bei der die zu reichliche Ernährung im Uebermass fettbildende Stoffe dem Körper zuführt. Aber auch die „diabetogene Fettsucht" ist hierher zu rechnen; denn hierunter versteht von Noorden den im Beginn des Diabetes vorkommenden Zustand, wo dem Körper bei bereits gehemmter Fähigkeit der Zuckerverbrennung noch der Weg der Fettbildung aus den Kohlehydraten offensteht. „Solche Menschen sind eigentlich schon zuckerkrank, sie entleeren aber den Zucker nicht durch den Harn nach aussen, sondern (in Fett umgewandelt) in das einer Beschickung noch willige Fettpolster[1])."

In andern Fällen ist dagegen die Ursache der pathologischen

1) v. Noorden in Nothnagels spez. Path. u. Ther. VII. I. 43.

Digitized by Google

Fettanreicherung in einer Verringerung des Fettverbrauchs zu suchen, wie eine solche bei „Verlangsamung des Stoffwechsels", d. h. bei herabgesetzter Oxydationsenergie der Zellen experimentell nachweislich [1]) gegeben ist (v. Noorden). Allem Anscheine nach gehören in diese Kategorie eine Reihe jener Formen der Fettsucht, die bei Störungen in der Sexualsphäre (Kastration etc.) aufzutreten pflegen. Nicht aber will es, nach dem negativen Ergebnis der bis jetzt angestellten Stoffwechelsuntersuchungen, scheinen, dass diese Ursache eine sehr verbreitete ist.

Für eine grosse Zahl von Erkrankungen an Fettsucht steht die Erklärung noch aus. Dies kann nicht überraschen, wenn man berücksichtigt, dass einer der wesentlichsten Faktoren bei der Regulierung des Fettumsatzes, die Wirkungsweise der diesem Stoffwechselsgebiet angehörigen Fermente, erst eben in seiner Bedeutung erkannt ist. Denn schon die ersten Anfänge der neuen Erkenntnis, speziell die Arbeiten Loevenharts und die oben zitierten Ausführungen J. Loebs lassen mit grosser Wahrscheinlichkeit vermuten, dass bei dem so komplizierten und variierenden Wechselspiel der fermentativen Leistungen im Körper eine grosse Zahl von Störungsmöglichkeiten vorhanden sein wird, welche sich nach aussen hin als eine abnorme Bilanz im Fettstoffwechsel zu erkennen geben können. Auch klinisch scheint mir die Tatsache, dass die einzelnen Fettlager in ihrem Widerstand einer Mengenzunahme resp. -Abnahme gegenüber ziemlich regelmässig spezifische Unterschiede (z. B. Verhalten von Bauchdeckenfett und Fett der Masseterpolster bei der Abmagerung!) aufweisen, auf eine kompliziertere Gestaltung des Problems hinzudeuten, als man zumeist anzunehmen gewohnt ist.

Bei diesem Stande der Frage kann — natürlich abgesehen von der diätetischen Behandlung — zur Zeit von einer bewusst eingreifenden Therapie nicht die Rede sein. Für den weiteren Ausbau dieses Gebietes will es mir aber von Interesse erscheinen, dasjenige, was bislang an in Betracht kommenden Reaktionen rein anorganisch durch Katalysatoren hat reproduziert werden können, hier anzureihen:

1) Die hydrolytische Spaltung der Ester und mancher Fette wird katalytisch durch H- und OH-Ionen beschleunigt [2]).

2) Neilson [3]) hat nachgewiesen, dass die hydrolytischen wie

1) Vergl. v. Noorden, l. c. p. 30—33 und 38—39.

2) Vergl. Abderhalden, l. c. p. 111.

3) Americ. Journ. of Physiology. Vol. 10 p. 191. 1904 (Physiol. Institut von J. Loeb).

Digitized by Google

synthetischen Wirkungen der Lipase auf Aethylbutyrat sich durch Platinmohr reproduzieren lassen.

3) Die Geschwindigkeit der Oxydierung mancher Fette vermittelst Luftsauerstoff wird durch Mangan-[1]), Blei-[1]) und Zinksalze[2]), „vermutlich aber auch durch andere Metallabkömmlinge“ (Ostwald)[1]) katalytisch erhöht. — Bekanntlich wird diese Wirkung in der Farbtechnik zum Trocknen, d. h. zur oxydativen Verharzung des Leinöls schon seit langem ausgenutzt: „Sikkativ ist eine konzentrierte Lösung eines solchen Katalysators“ (Ostwald). — Auch medizinisch ist diese Katalyse schon nutzbar geworden; so hat Unna in Analogie zu diesen Befunden bereits seit Jahren betont, dass die günstige Wirkung des Zinks und des Bleies (als Puder, Salbe etc.) bei nässenden Hautaffektionen zu einem Teil in der beschleunigten Oxydation und Eintrocknung der fettartigen Ausscheidungen seine Erklärung findet[3]). Schliesslich sei hier nochmals an die beschleunigende Wirkung der gallensauren Salze, des Lecithins und der geringen Fluornatriummengen auf die Funktion der Lipase (s. o.) erinnert.

Wir sehen somit, dass es auch mit Hilfe rein anorganischer Substanzen möglich ist:

1) die Wirkung der Lipase in ihren Haupterscheinungen, der Fettspaltung und der Fettsynthese, katalytisch zu reproduzieren (Neilson).

2) die Geschwindigkeit der oxydierenden Reaktionen des Fettes katalytisch zu steigern (Ostwald u. a.).

3) die Wirkungsgeschwindigkeit der vom Körper produzierten Lipasen in einem grossen Umfange fördernd und hemmend zu beeinflussen (Loevenhart u. a.).

Es fragt sich nun, ob Anzeichen vorhanden sind, dass auch innerhalb des Körpers eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch chemische Substanzen, sei es anorganischer oder organischer Natur, statthaben kann.

Diese Frage ist durchaus zu bejahen. Man kennt einige Substanzen, wie namentlich die Organpräparate aus der Schilddrüse und

1) Ostwald, Malerbriefe 1904. p. 117—118.

2) Bodländer, Ueber langsame Verbrennung 1899. (Sammlung chem. und chem.-technischer Vorträge).

3) Unna, Lehrbuch der Hautkrankheiten.

Digitized by Google

den Geschlechtsdrüsen (Ovarien und Hoden), von denen in geeigneten pathologischen Fällen eine derartige Beeinflussung in exakter Weise experimentell nachgewiesen worden ist.

Der Einfluss der Kastration auf den Gesamtstoffwechsel, speziell auf den Fettansatz, ist seit langem bekannt und wird in der Tierzüchterei in grossem Umfange mit Erfolg ausgenutzt. Die Ursache des so erfolgenden Fettansatzes ist nach den Untersuchungen von Loewy und Richter[1]) und vielen andern in der durch den Ausfall der „inneren Sekretion" der Geschlechtsdrüsen bedingten Herabsetzung der Oxydationsenergie des Körpers zu suchen. „A. Loewy und P. E. Richter untersuchten den respiratorischen Gaswechsel einer Hündin vor und nach der Kastration. Der Sauerstoffverbrauch betrug pro Kilo und Minute vor der Kastration 6,163 ccm; nach der Kastration blieb die Sauerstoffzehrung zunächst 10 Wochen lang auf gleicher Höhe, dann aber trat eine deutliche Verminderung ein; in den nächsten Monaten erreichte der Sauerstoffverbrauch im Mittel nur 5,051 ccm, d. h. etwa 20 % weniger als früher. Sehr bemerkenswert und wichtig ist, dass nunmehr als das Tier mit Oophorintabletten gefüttert wurde, der Sauerstoffverbrauch wieder anstieg und sich sogar über die ursprüngliche Höhe erhob. Nach Unterbrechung der Oophorinfütterung sank die Oxydationsgrösse wieder langsam auf den Minimalwert (5,55 und 4,85 ccm)" (zitiert nach v. Noorden[2]). Wir haben in diesen Versuchen, die in der Zwischenzeit vielfach ihre Bestätigung gefunden haben, nach v. Noorden)[2]) „den ersten gelungenen wissenschaftlichen Beweis dafür, dass die protoplasmatische Zersetzungsenergie des Körpers keine unveränderliche ist, sondern im Lauf des individuellen Lebens" — wie ich hinzusetzen möchte, infolge des Ausfalls einer irgendwie katalytisch aktivierenden Substanz — „schwere Einbusse erleiden kann." Für unsere Therapie aber liegt der Hauptwert dieser Befunde in dem Umstand, dass zur Wiederherstellung des normal von der vitalen Drüsenfunktion abhängigen Stoffwechsels die künstliche Zuführung rein chemischer Substanzen genügt, wie solche aus der Drüse gewonnen werden.

Ausser von den Organpräparaten aus den Geschlechtsdrüsen gilt dies für den Fettstoffwechsel (und anscheinend auch Eiweissstoff-

1) Richter und Loewy, Sexualfunktion und Stoffwechsel. Du Bois' Archiv. Suppl. 1889, p. 174.

2) v. Noorden, Die Fettsucht, 1900, in Nothnagels Handbuch, l. c. pag. 38, 39.

Digitized by Google

wechsel) ebenfalls von den Extrakten der Schilddrüse. Auch die Verfütterung der Substanz dieser Drüse „erweckt nach den Untersuchungen, die A. Magnus-Levy auf der v. Noordenschen Krankenabteilung ausführte und die allseitig bestätigt wurden, eine wahre Steigerung des Stoffwechsels, die sich durch Erhöhung des O_2-Verbrauchs, der CO_2-Produktion und häufig auch in der Erhöhung des Eiweissumsatzes kundgibt... Die Erhöhung der Oxydationsprozesse während und einige Zeit nach der Schilddrüsenfütterung erreichte 10—20% Erhebung über den früheren Wert" (zitiert nach v. Noorden)[1]).

Bekanntlich hat die Entdeckung dieser sehr auffallenden Wirkungen der Schilddrüsensubstanz (Yorke-Davies, Leichtenstern) seinerzeit sofort mit ihrem Bekanntwerden allseitig das grösste Interesse hervorgerufen, und ist auch die Literatur über diese Fragen bereits zu gewaltiger Höhe angewachsen. Die ärztliche Praxis hat aber nach den Fehlschlägen und Misserfolgen, welche namentlich in der ersten Zeit, wo das neue Mittel als eine Panacee für alle Arten der Fettleibigkeit galt, zutage traten, sich mehr und mehr von dieser Behandlungsart wieder abgewandt. Sicherlich mit Recht. Denn es hat sich gezeigt, dass diese Art des Eingreifens in den Zellchemismus eine sehr tiefgehende ist, dass als „Nebenwirkungen" auch Alterationen sonstiger Stoffwechselsvorgänge, so z. B. krankhafter Eiweisszerfall und Glykosurien auftreten können[2]). Ferner ist auch jene Einwirkung auf den Fettstoffwechsel — wie nach dem oben zusammengestellten Material und der daraus zu erschliessenden Mannigfaltigkeit der ätiologischen Momente kaum anders erwartet werden kann — keine „zuverlässige": während die Schilddrüsenpräparate in dem einen Falle schon in geringer Menge eine starke Fettabnahme zur Folge haben, hat sich bei andern Patienten trotz Verabreichung hoher Dosen auf diesem Wege nichts von dem erhofften Erfolg eingestellt.

So sehr daher auch zur Zeit Vorsicht bei der therapeutischen Anwendung dieser Organsubstanzen geboten ist, so ist doch demgegenüber nicht genug zu betonen, dass gerade diese Wirkungen der Organpräparate die ersten vollgültigen Beweise für das Statthaben einer katalytisch-aktivierenden Beeinflussung des Fett-

1) l. c. pag. 145—146.
2) v. Noorden, l. c. p. 145 etc.

Digitized by Google

stoffwechsels sind und dass sie als solche für die weitere, auf physikalisch-chemischer Grundlage erfolgende systematische Bearbeitung des gesamten Stoffwechselsgebietes eine sichere Basis liefern.

Digitized by Google

V. Allgemeines über die physiologische und therapeutische Bedeutung der Mineralstoffe vom Standpunkt der Katalyse.

In den vorstehenden Abschnitten sind uns in den verschiedenartigsten Zusammenhängen katalytische Wirkungen von Mineralstoffen begegnet. Besonders sind derartige Einflüsse vom Eisen[1]). Mangan[2]), Silber[3]), Quecksilber[4]), Jod[5]) und Fluor[6]) registriert und in ihrer Beziehung zu den Körpervorgängen besprochen worden. Hiermit ist aber die Bedeutung der Katalyse für die dem Körper physiologisch eigenen oder ihm zu therapeutischen Zwecken inkorporirten mineralischen Substanzen bei weitem nicht erschöpft.

Bei der Wichtigkeit dieses Gebietes soll eine Zusammenfassung aller hierher gehörigen Erscheinungen versucht werden, um so, wenigstens nach einzelnen Richtungen hin, wenn möglich ein zusammenhängendes Bild von der Wirksamkeit dieser Stoffe zu gewinnen.

Zunächst ist es eine Reihe von Mineralstoffen aus der Gruppe der Eisen-, Silber-, Quecksilber-, Mangan- und Jodverbindungen, welche direkt als Katalysator wirken, d. h. ähnlich wie ein Ferment auf einen spezifisch auserlesenen Kreis von Reaktionen katalytische Beeinflussungen ausüben. Die Befähigung zu solchen Wirkungen ist — wenigstens in vitro — nicht an eine einzelne bestimmte Form jener Stoffe gebunden. Bald zeigen sich die Metalle selber, sei es nun im Stück oder als Pulver oder auch als kolloidale Lösungen, bald die Salze, resp. deren Ionen, bald wiederum die Metalloxyde oder sonstige Metallverbindungen zur katalytischen Wirkung befähigt. Allerdings sind diese verschiedenen Formen für die katalytische Betätigung nichts weniger als gleichwertig. Wir haben oben (p. 50 etc.) gesehen, wie bei dem einen Metall diese, bei dem andern jene Form

1) cf. pag. 54 etc., 68, 72 etc. 2) cf. pag. 43 etc.
3) cf. pag. 50, 64, 68 75 etc.; vergl. auch pag. 158.
4) cf. pag. 50 etc., 64 etc., 77 etc., 129; vergl. auch pag. 159.
5) cf. pag. 84, 85. 6) cf. pag. 129, 130, 131 Anm., 141

Digitized by Google

vorzugsweise oder gar allein die Katalyse bewirkte. Auch hier treten eben — in ihrer Ursache noch nicht verständliche — spezifische Eigentümlichkeiten zu Tage.

Für einzelne Reaktionen vermittelst der Schwermetallsalze (Eisen-, Quecksilbersalze) wissen wir aus exakten physikalisch-chemischen Messungen (s. o. p. 59 u. 66), dass die Grösse der katalytischen Wirkung proportional mit dem Gehalt der Lösungen an freien Metallionen ansteigt und dass die Katalyse bei allen denjenigen Salzen des gleichen Metalles ausbleibt, in welchen das Metall, statt als freies Ion sich zu lösen, in „komplexer Bindung" bleibt (s. oben pag. 59). Diese Befunde scheinen mir unser grösstes Interesse zu verdienen, weil auch im Körper Katalysen durch Ionenwirkungen in ziemlichem Grade wahrscheinlich sind [1]) und weil speziell bei einem der genannten Metallsalze für dessen Giftwirkung auch in der lebenden Zelle eine gleiche Unterschiedlichkeit je nach der Art des Salzes zur Beobachtung gekommen ist. Es handelt sich um Versuche mit löslichen Quecksilbersalzen (D r e s e r) [2]). Während die meisten dieser Salze sich in ihre Säurebestandteile und in Quecksilber-Ionen disoziieren, gibt es einzelne komplexe Salze z. B. $Hg(CNS)_2 + 2(KCNS)$ bezw. $3(HgS_2O_3) + 5(K_2S_2O_3)$, welche, trotz eines Gehaltes von 39% resp. 31% Quecksilber, keine freien Quecksilberionen in der Lösung entstehen lassen. Als diese Lösungen in ihrer Wirkung auf Hefezellen untersucht wurden, ergab sich, dass das sonst so giftige Quecksilber für die Zellen ohne Giftwirkung blieb. Damit war der Beweis erbracht, dass in diesem Falle für die lebende Zelle eine gleiche Unterscheidung galt wie sie oben zwischen freiem Metallion und komplexem Ion für die Katalyse besprochen wurde. Derselbe Unterschied wiederholte sich bei Versuchen an Fischen und Fröschen: auch hier trat bei den komplexen Quecksilbersalzen zunächst keine Giftwirkung zu Tage; wenn man aber längere Zeit mit der Beobachtung verstreichen liess, d. h. wartete, bis der tierische Organismus das komplexe Ion (z. B. $Hg\begin{matrix}/S-SO_3\\\backslash S-SO_3\end{matrix}$ — Ion) unter Bildung freier Metallionen zersetzt hatte, so war der Unterschied in der Wirkung dieser Salze mit der-

1) Vergl. auch W. P a u l i, Ueber physikal.-chemische Methoden und Probleme in der Medizin. Wien 1900. (Vorkommen von Ionen-Eiweissverbindungen!) — Vergl. auch J. L o e b, Dynamik d. Lebenserscheinungen, Leipzig. 1906. pag. 120 etc.

2) Arch. f. experiment. Pathol. und Pharm. 32, 456 (D r e s e r).

Digitized by Google

jenigen der sonstigen Quecksilbersalze verschwunden, beide waren nunmehr in gleicher Weise giftig. Da dieser Zersetzungsvorgang des komplexen Ions mit zunehmender Temperatur erheblich an Geschwindigkeit gewinnt, so war es verständlich, dass in den obigen Versuchen bei Kaltblütern zunächst ein Stadium der Ungiftigkeit zur Beobachtung gelangen konnte, dass dagegen bei Warmblütern, z. B. beim Kaninchen, ohne merkliche Inkubationszeit die Giftwirkung einsetzte.

Diese Befunde führen zugleich auf die Frage, ob und inwieweit wir ein Recht haben, die genannten Metalle und Metallsalze als im Körper in ihrer anorganischen Form weiterbestehend anzunehmen. Diese Frage ist zweifellos für die ganze Angelegenheit sehr wichtig, ihre Beantwortung lässt sich zur Zeit jedoch noch nicht geben. Sie wird aber für die verschiedenen Mineralstoffe, welche künstlich dem Körper zugeführt werden, kaum eine einheitliche sein. Bei den Schwermetallen hat es den Anschein, als ob für die eine oder andere Form der Medikamentation (Injektionen von Collargol, Einreibung grauer Salbe, Calomelinjektionen [s. o.] und ähnliches) die genannte Möglichkeit nicht unbedingt von der Hand gewiesen werden kann. Im allgemeinen aber entspricht es bei den genannten Substanzen den herrschenden Anschauungen, wenn wir annehmen, dass sie mit der Aufnahme in den Körper in Form von Albuminaten gebunden werden. Für die katalytische Wirkungsweise hat diese Umsetzung, wie oben von mir am Beispiel des Eisens und Quecksilbers nachgewiesen worden ist, aber nicht ein Aufhören zur Folge, vielmehr kann die Katalyse — vielleicht sogar zuweilen noch gesteigert [1]) — auch nach der organischen Umbildung des Katalysators weitergehen. Bei der Eisenwirkung scheint sich bei dieser Umwandlung, die über das Eisenalbuminat hinaus anscheinend noch zu den eisenhaltigen Nukleoproteiden und zum Hämoglobin führen kann, soweit es sich bisher experimentell hat feststellen lassen, nichts Wesentliches zu ändern; wenigstens ist dasjenige, was wir über die katalytischen Wirkungen der anorganischen Eisenverbindungen zusammenstellen konnten, in den Hauptzügen der Wirkung des Hämoglobins und der Oxydasen adäquat, sodass man geneigt sein kann, jene Fermente nach dieser Richtung hin als vervollkommnete organische Träger des katalytischen Eisens zu betrachten.

---

1) Vergl. die oben besprochenen Bertrandschen Versuche beim Mangan (pag. 72).

Digitized by Google

Beim Jod und seinen organischen Parallelstoffen scheint dagegen diese Art des Parallelismus nicht vorzuliegen. Wohl ist im allgemeinen eine gewisse Aehnlichkeit der Wirkung zu erkennen, indem ihnen beiden (s. o.) eine katalytische Erhöhung von Stoffwechselsprozessen zukommt. Nicht aber besitzt das Jod in anorganischen Bindungen oder in synthetisch gewonnenen organischen Präparaten (so auch in den künstlich jodierten Proteinstoffen) die klinisch so charakteristische „Schilddrüsenwirkung". Ja es unterscheidet sich das „Schilddrüsen-Jod" [1]) ganz erheblich von allen andern Substanzen, sodass, falls bei ihm nicht noch andere unbekannte Komponenten im Spiele sind, es den Anschein gewinnt, als ob hier die Ueberführung des anorganischen Jods in die für die Schilddrüse charakteristische Eiweissverbindung ganz wesentliche Modifikationen der katalytischen Wirkungen im Gefolge hätte. Die Möglichkeit eines derartigen Wechsels kann nicht Wunder nehmen. Denn wenn man berücksichtigt, wie geringfügige Aenderungen schon bei anorganischen Katalysatoren genügen, um ihre katalytischen Fähigkeiten zu modifizieren, so dürfen Differenzen wie jene in der Wirkung zwischen anorganischem und in spezifischer Weise organisch gebundenem Jod nicht befremden.

Ausser den genannten, in den vorstehenden Kapiteln ausführlicher behandelten anorganischen Katalysatoren (Eisen, Silber, Quecksilber, Mangan und Jod) verdienen, wie auch Albu und Neuberg (l. c.) hervorheben, noch eine Reihe weiterer Substanzen aus dem Mineralbestand des Organismus auf katalytische Eigenschaften hin geprüft zu werden. Vor allem nenne ich den Schwefel und Phosphor; auch hier liegen bereits die Anfänge zu katalytischen Beobachtungen vor [2]), ja von dem letzteren konnten anscheinend sogar katalytische Beeinflussungen von Körperreaktionen festgestellt werden (siehe unten bei „Autolyse"). Eben-

1) Bekanntlich ist die Fähigkeit der für die Schilddrüsensubstanz spezifischen Stoffwechselsbeeinflussung noch im „Thyreoglobulin" (Ostwald) und in dessen Spaltprodukt, dem Jodothyrin (Baumann) erhalten; anscheinend kommt sie aber auch einigen sonstigen natürlich vorkommenden organischen Jodverbindungen zu, so z. B. dem aus dem Badeschwamm isolierten „Jodospongin" (Harnack) und dem aus Fucusarten dargestellten „Korpolin" (Salomon). Literatur vergl. Albu und Neuberg, l. c. p. 179 etc.

2) So ist nach Nasse (Sitzung d. Naturf.-Gesellsch. zu Rostock 26. Juli 1895) bei mehreren Reaktionen „eine Beförderung der Hydroxylierung durch verschiedene Substanzen, unter denen der Schwefel oben anzustehen scheint, festgestellt".

Digitized by Google

falls das Arsen dürfte nach der ganzen Art seiner Einwirkung auf den Körper den Verdacht eines Katalysators erwecken. Schliesslich wäre es sogar nicht unmöglich, dass selbst Stoffe wie Kupfer[1]) und andere[2]) von denen sich zuweilen Spuren im Blut, in der Galle oder sonst im Körper haben nachweisen lassen, noch eine katalytische Bedeutung für den Chemismus der Zellen besässen. Denn wir wissen, dass häufig noch die allergeringsten Mengen zu ausgiebigen katalytischen Beschleunigungen die Veranlassung geben, dass speziell das Kupfer noch in der fast unglaublichen Verdünnung von 1 Mol: 1000 000 000 Litern (also weit unterhalb derjenigen Konzentration, in der es im menschlichen Körper gefunden wurde!) merklich zu katalysieren vermag (Luther und Titoff, s. o. pag. 11).

Mit den bisher angeführten Wirkungen, die in einer mehr oder weniger direkten katalytischen Beeinflussung der Stoffwechselsreaktionen bestehen, ist aber die Bedeutung der Mineralstoffkatalysen für den Körper keineswegs erschöpfend wiedergegeben. Vielmehr müssen alle jene Einwirkungen, welche die anorganischen Bestandteile der Gewebssäfte vermittelst ihrer Beeinflussung der Körperfermente (oder sonstwie) indirekt auf den Stoffwechsel ausüben, in gleicher Weise unser Interesse beanspruchen. Auch diese Wirkungen, über deren nähere Art wir im einzelnen noch wenig unterrichtet sind, können sich in verschiedener Weise geltend machen.

Zunächst vermögen sie spezifischer Art zu sein, d. h. es kann einer ganz bestimmten Substanz bei einem Fermentprozess die Rolle eines „Aktivators“ (= „Zymoexcitators“) zukommen. So wissen wir z. B., dass bei der fermentativen Blutgerinnung die Anwesenheit von Calciumsalzen eine conditio sine qua non ist. Wir sprechen davon, dass das Calciumsalz das Ferment „aktiviert“ [3]), oder sagen (Bertrand), dass das Calciumsalz

1) Kupfer spielt z. B. im Blut einiger Kephalopoden eine analoge Rolle wie das Eisen im Hämoglobin! — Auch das Zink scheint in einzelnen lebenden Zellen (z. B. Aspergillus niger) die Rolle eines physiologischen Katalysators übernehmen zu können. Vergl. J. Loeb, l. c. p. 113—115.

2) Vergl. die Zusammenstellung der in geringer Menge vorkommenden Elemente des Körpers bei Albu und Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels 1906. Berlin. p. 179—189.

3) Bekanntlich werden die Fermente zu einem grossen Teil nicht als solche secerniert, sondern in einer inaktiven Form: „Zymogene“, „Profermente“. Der Vorgang der „Aktivierung“ ist daher von hoher allgemeiner Bedeutung.

Digitized by Google

das „Coferment“ des Fibrinferments ist. Diese eigentümliche Art des Zusammenwirkens des Ferments mit einem ganz bestimmten Salze kehrt auch sonst wieder. Ebenfalls sind es Calciumsalze, denen man bei der Aktivierung des Trypsinzymogens eine wichtige Rolle zuschreibt[1]). Ferner liegen von den Quecksilbersalzen ähnliche Beobachtungen vor. Es sind die schon oben (pag. 82) erwähnten Befunde Stassanos, nach denen Sublimat, in minimalen Mengen zugegeben, die Wirksamkeit mehrerer Fermente, der Lakkase, der Tyrosinase und des proteolytischen Ferments des Pankreassaftes in erheblichem Grade zu steigern vermag. Schliesslich seien hier noch die eigenartigen Beschleunigungen angereiht, welche kleinste Mengen von Fluornatrium auf die Lipasewirkung (Loeventhart; s. o.) und anscheinend in ähnlicher Art auf die fermentative Alkoholgärung (Effront; s. o.) ausüben.

Diese Beeinflussung der Fermentwirksamkeit kann aber auch in der entgegengesetzten Richtung erfolgen; es sind eine Reihe Stoffe bekannt, welche die Fermentwirkung hemmen, welche das Ferment „vergiften“. Am deutlichsten ausgeprägt ist dieses Verhalten bei der Blausäure und ihren Salzen. Schon von der geringsten Menge derselben werden die meisten Fermente — ähnlich auch das Platinsol und andere „anorganische Fermente“ (Bredig s. o. p. 39, 40) — „vergiftet“ und in einen fermentativ unwirksamen Zustand übergeführt. Dies gilt sowohl für das Experiment in vitro als auch für den lebenden Körper. Schon Schönbein hat in dieser Hemmungswirkung die Ursache der Blausäurevergiftung des tierischen Körpers erkannt; Geppert hat sodann später die Schönbeinsche Theorie in exakter Weise experimentell belegt, indem er durch genaue Stoffwechselsuntersuntersuchungen zeigte, dass der Organismus unter der Einwirkuug der CNH erheblich weniger Sauerstoff aufnimmt und weniger Kohlensäure bildet als normal, dass speziell der Blausäuretod infolge mangelhafter Oxydation in den Geweben, d. h. infolge der Hemmung der physiologischen Wirkungen der Oxydasen (vor allem des Hämoglobins) erfolgt[2]). Bei dieser Art der Wirkung ist es in höchstem Masse interessant und charakteristisch, dass die Blausäure nicht unter allen Umständen für den Organismus ein Gift ist, sondern dass sie bei der noch unbefruchteten Eizelle, wo die fermentativen Vorgänge

1) Vergl. Abderhalden, l. c. p. 576.
2) Vergl. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen 1883. p. 513.

Digitized by Google

mit ihrem vorzeitigen Ablauf das Leben zu verkürzen drohen, durch ihre Hemmungswirkung die Lebensdauer — statt verkürzt — verlängert (J. Loeb)[1]).

Aber auch unabhängig von einer eventuellen spezifischen aktivierenden oder retardierenden Einwirkung kommt dem Salzbestand der Gewebs- und Zellflüssigkeiten ebenso wie dem Grad der sauren, resp. alkalischen Reaktion ein nicht zu vernachlässigender Einfluss auf die Fermentprozesse zu. Denn die mineralischen Bestandteile sind in hohem Masse für die Beschaffenheit und Reaktion dieser Flüssigkeiten und damit für das „Medium", in dem sich die Fermentprozesse vollziehen, bestimmend. Die Beschaffenheit des „Mediums" kann nun in zweifacher Weise modifizierend in einen Fermentprozess eingreifen:

Einmal kann das Ferment den Angriffspunkt der Wirkung bilden. Da die Fermente des Zellstoffwechsels, soweit bekannt, sich im kolloidalen Zustande befinden, und da diese ihre kolloidale Form mit der Funktion aufs engste verknüpft ist, so muss alles, was ihren kolloidalen Zustand beeinflusst, auch eine Rückwirkung auf die Geschwindigkeit des Ablaufs des fermentativen Prozesses ausüben. Der kolloidale Zustand einer Substanz ist nun, wie die Untersuchungen auf dem Gebiet der Kolloidchemie gelehrt haben, in der weitgehendsten Weise von der Beschaffenheit des „Mediums", d. h. der umgebenden Flüssigkeit abhängig und zeigt sich ganz besonders empfindlich gegen die Aenderungen des „Elektrolytbestandes" derselben, id est gegen Abänderungen des Salzgehaltes sowohl nach der qualitativen wie nach der quantitativen Richtung hin. Wie im einzelnen und in welchem Umfange die Grösse und die Artbeschaffenheit der Oberfläche dieser gelösten Kolloide des Körpers, der Fermente, von dem Salzgehalt und dessen physiologischen und pathologischen Schwankungen abhängig ist und wie sehr dadurch deren Funktion modifiziert wird, ist eine Frage, deren Beantwortung noch völlig Aufgabe der Zukunftsforschung ist. Die bisherigen Beobachtungen, die an isolierten Fermenten (z. B. an der Hämase von Senter) gemacht werden konnten, lehren nur, dass die Empfindlichkeit eine grosse ist und dass in vitro stets, auch bei künstlich versuchter Nachahmung der Körperverhältnisse, die Wirksamkeit des Ferments weit hinter der in der Natur beobachteten zurückbleibt. Ja, in einzelnen Fällen, so z. B. bei der Serolipase, geht die Abhängigkeit

1) Vergl. Hamburger, l. c. III. p. 181.

Digitized by Google

von dem natürlichen Medium, hier dem Serum, so weit, dass es noch nicht gelungen ist, in künstlichen Mischungen die Lipasewirkung dieses Ferments zu beobachten.

Sodann aber ist auch der chemische Prozess selber, welcher der Fermentwirkung zu Grunde liegt, in einem hohen Masse, weit mehr wenigstens als zumeist angenommen wird, von der Art seines Mediums abhängig. Auch wo die Fermente mit allen ihren Möglichkeiten an chemischen und physikalischen Beeinflussungen nicht in Frage kommen, zeigen die Reaktionen starke Differenzen in ihrer Ablaufsgeschwindigkeit je nach dem Vorhandensein oder Fehlen und je nach der Art der Salze, selbst der „Neutralsalze". So fand z. B. Arrhenius[1]), um nur ein charakteristisches Beispiel herauszugreifen, dass das Kochsalz (0,4 normal in der Lösung) die Geschwindigkeit der Saccharoseinversion durch Säuren um 26 % zu steigern vermochte. Diese Wirkung ist oft Gegenstand der physikochemischen Untersuchungen gewesen. Eine „Erklärung" hat sie bislang nicht gefunden; wohl aber hat sich gezeigt, dass bei dieser Beeinflussung eine gewisse Gesetzmässigkeit in dem Sinne vorliegt, dass die Höhe der katalytischen Wirkung mit einiger Regelmässigkeit nach folgender Skala der Anionen (Säureionen): NO_3-Ion ⟶ Cl-Ion ⟶ SO_4-Ion ansteigt. Dies gilt „für die katalytische Wirkung der Neutralsalze auf die Verseifung des Aethylacetats, auf die Reaktion des COS mit Wasser. Auch die Zuckerinversion wird in ausgesprochenstem Masse in gleichem Sinne beeinflusst; wieder hat man: J-Ion ⟶ Br-Ion ⟶ NO_3-Ion ⟶ Cl-Ion ⟶ SO_4-Ion" (zitiert nach Freundlich)[2]). Es ist dies eine Skala, die auch von einer Reihe anderweitiger Eigenschaften der Neutralsalzlösungen (wie Oberflächenspannung gegen Luft, Löslichkeitsbeeinflussung schwerlöslicher Stoffe, innere Reibung, Ionisierungsfähigkeit der Medien, Kolloidbeeinflussungen, cf. Freundlich)[2]) her bekannt ist. Gerade dieses Zusammengehen der Erscheinungen wirft aber ein eigenartiges Licht auf die Katalyse; es weist für die Erklärung derselben auf tief greifende Zusammenhänge aller genannten Eigenschaftsäusserungen hin, deren Verständnis uns zur Zeit noch gänzlich verschlossen ist. Für die medizinische Forschung aber erwächst aus diesen Befunden ein neuer

1) Zitiert nach Czapek, Biochemie d. Pflanzen. 1905. Bd. I, p. 58.

2) H. Freundlich, Ueber Adsorption in Lösungen. Habilitationsschrift. Leipzig 1906, p. 63—67.

Digitized by Google

Anhalt für weitere Untersuchungen; insbesondere scheinen sie mir in Anlehnung an die bereits bekannten Sulfatwirkungen auf das Platinsol und die Hämase (s. o. pag. 39) die Aufmerksamkeit auf die SO_4-Ionen zu lenken, welche bekanntlich sowohl physiologisch sich im Körper finden als auch zu therapeutischen Zwecken (z. B. in den gegen die Fettsucht gebräuchlichen Quellwässern)[1]) inkorporiert werden.

Da die Salze im Zellstoffwechsel durch Vermittlung ihrer osmotischen Druckkräfte[2]) die Säftezirkulation steigern und damit die Fortschaffung der bei den chemischen Umsetzungen auftretenden Produkte von dem Ort ihres Entstehens befördern, so werden sie auch hierdurch noch weiterhin die Ursache zu einer Beschleunigung der chemischen Reaktionen. Denn bei allen reversiblen Prozessen (s. oben p. 7) — sicherlich der bei weitem grössern Mehrzahl der Körperreaktionen — stellt die Anhäufung der Reaktionsprodukte ein Hemmnis für den Fortgang der weitern Umsetzung dar; es ist daher ersichtlich, dass die Salze, je schneller sie diese Substanzen aus dem die Reaktion vermittelnden Medium entfernen helfen, umsomehr auch auf diesem Wege dazu beizutragen vermögen den Gang der Reaktion zu fördern.

Also die Einwirkungsarten der Salze auf den Chemismus der Zellen sind mannigfach und kompliziert. Soweit vorerst auf Grund der skizzierten Anfänge der Bearbeitung dieses Feldes ein Urteil möglich ist, scheint mir eine therapeutische Beeinflussung katalytischer Art durch die Salze hauptsächlich in den folgenden Richtungen zu suchen zu sein:

1. Es kann sich um die Zuführung eines neuen, dem Körper an sich fremden Katalysators handeln.
   Beispiel: Wirkung des Quecksilbers bei der Lues.
2. Es kann ein physiologisch vorhandenes Ferment durch einen gleichsinnig wirkenden, stoffverwandten Katalysator vikarierend unterstützt werden, wobei zugleich der Katalysator dem Ferment das zu seiner Vermehrung erforderliche Baumaterial liefert.

---

1) Hierbei wird nicht die abführende Wirkung auf den Darm übersehen! Es soll nur als im Bereich des Möglichen liegend hingestellt werden, dass daneben noch eine katalytische Wirkung der Sulfate im Körper vorhanden sein könnte.

2) cf. Albu und Neuberg, l. c. p. 83—110 (Physikalisch-chemische Wirkung der Salze).

Digitized by Google

Beispiel: Wirkung des Eisens bei der Chlorose.

3. Es kann die Wirksamkeit eines vorhandenen Körperferments erhöht werden:
   a) durch die Zuführung einer aktivierenden Substanz;
      Beispiel: Wirkung von Kalziumsalzen bei der Trypsinverdauung.
   b) durch Schaffung eines für das Ferment günstigen „Mediums“:
      α) durch Zuführung etwa fehlender mineralischer Bestandteile,
      β) durch Fortschaffung etwa vorhandener störender Bestandteile vermittelst „gesteigerter Durchspülung“ des Körpers,
      γ) durch Schaffung des richtigen Säure- sesp. Alkaligrades mit Hilfe geeigneter Mineralwässer.

Der im vorstehenden Schema zusammengefasste Ueberblick über das Gebiet der katalytischen Mineralstoffwirkungen, der mehr die Vielseitigkeit der neuen Forschungsrichtung charakterisieren als eine bindende Einteilung oder eine Beschränkung durch Definierungen bieten soll, zeigt die mannigfaltigen Beziehungsarten, in denen die Mineralstoffe die fermentativen Prozesse des Körpers beeinflussen können. Ueber den Bereich dieser Wirkungen jedoch, d. h. über den Umfang der einer derartigen Beeinflussung zugänglichen Reaktionen im Zellstoffwechsel ist damit noch kein Anhalt gegeben. Durch die in den früheren Abschnitten dieser Monographie wiedergegebenen Untersuchungen ist aber der Nachweis erbracht, dass dieser Bereich ein sehr weiter ist. Nicht nur die zur grossen Gruppe der Oxydasen gehörigen Fermente unterstehen der hier skizzierten Beeinflussung; das Gleiche ist für die Fermente des Kohlehydratstoffwechsels und des Fettstoffwechsels erwiesen, und es darf als in hohem Masse wahrscheinlich bezeichnet werden, dass jene Art der Abhängigkeit ganz allgemein für alle Fermente des Körpers zutrifft, dass somit der Mineralstoffbestand des Körpers vermittelst der Katalyse an fast sämtlichen chemischen Umsetzungen der Zelle modifizierend beteiligt ist.

Dies gilt ebenfalls für pathologische Verhältnisse. Denn auch für die unter solchen Umständen auftretenden abnormen fermentativen Prozesse ist die Abhängigkeit von künstlich zugesetzten anorganischen Substanzen nachweisbar gewesen. So vor allem bei jenen Prozessen, die wir unter dem Namen der Autolyse

Digitized by Google

zusammenfassen. Bekanntlich verstand man hierunter zunächst die Gesamtheit der fermentativen Vorgänge, durch welche postmortal nach Art einer Selbstverdauung eine allmähliche Lösung und Verflüssigung der Organe eintritt (Salkowski[1]) und Jacoby[2]) u. a.). Durch neuere Untersuchungen hat sich aber ergeben, dass gerade dieser Art von Vorgängen für die Pathologie eine wichtige Rolle zukommt, so namentlich „bei der Wegschaffung toter Massen, wie z. B. des Fibrins in den Lungen bei der Lösung der Pneumonie (Fr. Müller)[3]) und bei der Rückbildung des Uterus nach erfolgter Geburt und höchstwahrscheinlich auch bei der Resorption von an korpuskulären Elementen reichen Exsudaten und dem Abbau von zerfallenden, von der Zirkulation abgeschnittenen Neubildungen u. s. w.“[4]). Auch für diese Prozesse, die im einzelnen natürlich durchaus verschieden sind und mit der postmortalen Autolyse nur in Parallele gestellt, nicht identifiziert werden können, haben sich bereits mehrfach Beschleunigungen katalytischer Art beobachten lassen. Am überzeugendsten ist dies durch Ascoli geschehen, der in einer Untersuchung über die „katalytische Beeinflussung der Leberautolyse durch kolloidale Metalle“[5]) nachwies, dass Gold, Silber und Platin in kolloidaler Lösung die Autolyse erheblich, bis um ein Mehrfaches des ursprünglichen Betrages, katalytisch steigerten und zwar schon bei einer Metallmenge von 0,0015 g Ag auf 20 g Leberbrei um etwa 25 %[6]). Vielleicht liegt auch den Robinschen Befunden[7]) über die günstige Wirkung der kolloidalen Metalle auf die Pneumonie etwas Aehnliches zu Grunde; wenigstens muss im Zusammenhang mit dem oben erwähnten Nachweis Fr. Müllers, dass der Lösungsprozess des kroupösen Lungenexsudats ein fermentativ-autolytischer ist, eine weitere Verfolgung dieser Angelegenheit in der angedeuteten Richtung von Interesse sein. Ausser den genannten Metallen scheint auch Jod und Phosphor in ähnlicher Weise auf die Vorgänge der Autolyse einwirken zu können. So hat Ja-

1) Zeitschr. f. klin. Medizin 17. Suppl. 77. 1890 (Salkowski); vgl. auch dessen Schüler: Schwiening, Virchows Arch. 1894. Biondi, ibid. 1896.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie 30 (Jacoby).

3) Friedr. Müller, Verhandl. d. naturf. Ges. zu Basel. Bd. XIII, ferner Verhandl. d. XX. Kongresses für innere Medizin zu Wiesbaden 1902.

4) Zitiert nach Abderhalden, l. c. p. 288.

5) Berl. klin. Wochenschr. 1907. 4. (M. Ascoli u. G. Izar.)

6) Vergl. ibid. Tab. 5.

7) Literatur siehe oben p. 77.

Digitized by Google

coby[1]) festgestellt, dass bei mit Phosphor vergifteten Hunden die Leberautolyse gesteigert war. Ferner berichtet Heile[2]) in seinem Vortrag „über intravitale Beeinflussung autolytischer Vorgänge im Körper", über Versuche, denen zufolge der tuberkulöse Eiter nach Einspritzung von Jodoform verdauende Eigenschaften bekommt und in vermehrter Menge (bis um das Dreifache!) Purinbasen entstehen lässt. Allerdings ist die Art des Zustandekommens dieser Wirkung noch nicht geklärt. Nach Heile „bringen wir auf diese Weise nicht nur lokal die Enzyme der Zellen zur Wirkung, sondern es lässt sich durch lokale Leukozytose eine Anhäufung der intrazellulären Enzyme bewirken". In Uebereinstimmung mit dieser Anschauung möchte auch ich hier ausdrücklich betonen, dass bei den klinisch zur Beobachtung gelangenden Beschleunigungen nicht allein auf das Vorliegen einer katalytisch aktivierenden Beeinflussung — beim Jod scheint mir eine solche nach den sonstigen katalytischen Wirkungen (s. p. 84 u. 85) allerdings sehr nahe liegend zu sein — zu achten ist, sondern dass daneben auch den biologischen Verhältnissen des Organismus mit allen ihren Eigentümlichkeiten Rechnung getragen werden muss. Mit dieser Reserve möchte ich auch jene eigenartige, das Narbengewebe erweichende Wirkung des Thiosynamins in diesem Zusammenhang anreihen; denn es scheint mir in der Art der Wirkung manches darauf hinzudeuten, dass bei dem Weichwerden der Narben eine katalytische Beeinflussung der Reaktionen im kranken Bindegewebe durch das Thiosynamin (enthält Schwefel! in organischer Bindung) beteiligt sein könnte.

Wenn wir — selbst nach strenger Ausscheidung aller noch anzweifelbaren Befunde — aus dem gesamten hier besprochenen Material versuchen, das Fazit zu ziehen, so ergibt sich, dass die Einführung der Katalyse in die Medizin, wie sie hier zum ersten Male in allgemeiner Durchführung versucht ist, für die Mineralstoffe des Körpers das Bestehen sehr wichtiger und vielartiger Wirkungen aufgedeckt hat.

Die Lehre von der Katalyse reiht sich somit den übrigen, eben-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 30 (Jacoby).

2) Verhandl. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Aerzte. Breslau. 1904. II, II. p. 158.

Digitized by Google

falls erst neuerdings für die Medizin nutzbar gemachten physikalisch-chemischen Zweiggebieten, namentlich der Lehre vom osmotischen Druck, gleichwertig an die Seite. Was Albu und Neuberg als Resultat der osmotischen Untersuchungen anführen[1]), findet von einer neuen Seite in der Katalyse seine Ergänzung: „Bestimmte anorganische Stoffe sind aufs innigste verknüpft mit dem Gefüge und den Lebensäusserungen der Zellen. Die Reaktion des lebendigen Protoplasmas hat sich abhängig erwiesen von unorganischen Substanzen. Dadurch sind der Biologie neue Wege gerade zur Erkenntnis des Funktionsmechanismus der komplizierteren tierischen Organismen gewiesen worden."

Allerdings ist rein quantitativ wohl die Hauptmasse der mineralischen Bestandteile des Körpers ausserhalb der Leibessubstanz der Zellen zu suchen. „Nicht nur in dem starrgefügten Knochengerüst, das die Hauptmenge der Mineralstoffe birgt, befinden sie sich ausserhalb der Zellen, auch im übrigen Körper ist die grösste Menge der Salze nicht etwa in Verbindung mit dem Eiweiss des Protoplasmas, sondern in diffusibler Form in den frei strömenden Flüssigkeiten und den die Zellen durchtränkenden Säften enthalten" (A. Magnus-Levy)[2]). Aber wir wissen, dass die Katalyse nicht an erhebliche Konzentrationen gebunden ist, sondern in ziemlicher Unabhängigkeit von dem Gesetz der quantitativen Proportionalität bereits beim Vorhandensein der allerwinzigsten Mengen hohe Beträge aufweist. Theoretisch ist daher in dieser Eigenart der Verteilung kein Gegengrund gegen die Möglichkeit des Zustandekommens von katalytischen Beeinflussungen der Zellreaktionen gegeben. Auch experimentell lässt sich jedoch diese Art der Abhängigkeit des Zellinnern von dem „Milieu externe" mit Leichtigkeit belegen; es genügt hier an die Steigerung der fermentativen Gärleistung der Hefezellen bei Züchtung in fluorhaltigen Nährlösungen (Effront s. o. pag. 129) zu erinnern und auf die namentlich von J. Loeb[3]) eingehend untersuchte Abhängigkeit der Zellfunktionen (Kontraktionsleistung der Muskeln, Sekretion der drüsigen Gebilde u. s. w.) von den umspülenden Salzlösungen zu verweisen. Es darf daher

1) Albu u. Neuberg, l. c. pag. 94.
2) Therapie d. Gegenwart. 1907. p. 152.
3) J. Loeb, Dynamik d. Lebenserscheinungen. 1906. Leipzig.

Digitized by Google

als sicher gelten, dass, abgesehen von den anscheinend nur in geringem Umfange statthabenden chemischen Umsetzungen in der extra zellulären Säftemasse des Körpers, auch der Chemismus des Zellinnern den katalytischen Beeinflussungen der Mineralstoffe untersteht. Dass diese Stoffe dabei nur in ihrer einfachen anorganischen Form zur Wirkung kommen, ist hiermit nicht gesagt. Es liegt vielmehr nahe, anzunehmen, dass auch hier die Katalysatoren beim etwaigen Eingehen einer mehr oder weniger festen organischen Bindung (vgl. oben Eisen- und Hämoglobinkatalyse!) ihre katalytischen Fähigkeiten nicht notwendig zu verlieren brauchen. Es muss im Gegenteil als durchaus nicht unwahrscheinlich bezeichnet werden, dass bei der Kompliziertheit und Regulationsfähigkeit der Körperreaktionen die einfachen anorganischen Katalysatoren an Bedeutung weit hinter den in ihrer katalytischen Wirkung modulationsfähigeren organischen Schwestergebilden zurückstehen.

Hiermit ist zugleich einer der Wege gezeichnet, auf denen der Körper die ihm dargebotenen katalytischen Stoffe zu modifizieren vermag. Aber neben der Möglichkeit derartiger chemischer Umbildungen kennen wir bereits einige weitere Eigentümlichkeiten des Organismus, aus denen eine unterschiedliche Verwertung der Katalysatoren resultieren muss. Zunächst kommen hier die Unterschiede des Lösungsvermögens der einzelnen Gewebsteile in Betracht: ähnlich wie z. B. für die allgemeinen Narkotica (Chloroform etc.) von gewissen Bestandteilen des Nervensystems ein elektives Lösungsvermögen nachgewiesen ist, so wird ein solches auch gegenüber manchen Katalysatoren (z. B. Phosphor, Schwefel u. a.) zur Geltung kommen und damit die katalytischen Wirkungen vorzugsweise auf bestimmte Organbezirke hingeleitet werden müssen. Ausserdem ist namentlich durch die Untersuchungen von Bokorny[1]) und anderen der Nachweis geliefert, dass das Protoplasma gewisser Zellen (z. B. Spirogyren und Cladophoren) für bestimmte Stoffe eine spezifische Verwandtschaft zeigt, so z. B. Silbersalze (ähnlich auch Kupfer- und Quecksilbersalze) noch aus den allerstärksten Verdünnungen heraus (bis zu 1 : 100 000 000) in sich anzureichern vermag, während im gleichen Fall aus einer Goldchloridlösung von

1) Chemikerzeitung 29, 1201. 1905. Bokorny.

Digitized by Google

1 : 100 000 sich nichts in der Zelle aufgespeichert findet. „Das Verhalten dieser Zellen gegen die Schwermetalle ist ein ganz spezifisches und lässt sich vorläufig nicht erklären. Auch bei der Aufnahme bestimmter Salze durch die Zellen des tierischen Organismus müssen bestimmte und spezifische Prozesse mitspielen, durch die eine bestimmte Auslese in bestimmten Verhältnissen ermöglicht wird" (Abderhalden)[1]). Es ist klar, dass die hierdurch gegebene Verschiedenartigkeit der Verteilung für die Wirksamkeit der mineralischen Katalysatoren (wie überhaupt aller, auch der organischen Katalysatoren) von der allergrössten Bedeutung ist.

Besonders hat dies bei pathologischen Prozessen für die Therapie seine Wichtigkeit, umsomehr als nach den neueren Untersuchungen (Bondi und Jacoby[2]), O. Loeb und Michaud[3])) „die Verteilung eines Stoffes durch die Erkrankung des Organismus modifiziert wird", indem eine „Ablenkung von Arzneistoffen in das erkrankte Gewebe" (Jacoby) stattfindet. Es ist interessant, dass die eine dieser Arbeiten (O. Loeb und Michaud) gerade die Verteilung der Jods im Körper von Tuberkulösen betrifft, wo durch Heile (s. o.) von diesem Stoff die beschleunigende Einwirkung auf die Autolyse des tuberkulösen Eiters festgestellt worden ist. Die Untersuchungen ergaben, dass das Jod nach subkutaner Injektion (bald als Jodkalilösung, bald als Jodoform in Olivenöl, bald auch als Jodäthyl injiziert) abweichend von seiner „physiologischen" Verteilungsart mit Regelmässigkeit immer gerade an denjenigen Körperstellen in ganz besonderer Anreicherung vorgefunden wurde, die von der Tuberkulose ergriffen waren und dass von den Doppelorganen immer das tuberkulös infizierte den höchsten Jodgehalt aufwies, wofür die beistehend wiedergegebene Tabelle als Beleg dienen möge:

Kaninchen, vor 6 Monaten durch Injektion von Tuberkelbazillen in die vordere Kammer des einen Auges infiziert.

12 h Subkutane Injektion von 0,9 gr Jodkali
5.30 h Tod durch Verbluten aus der Carotis.

---

1) Abderhalden, l. c. pag. 384.
2) Hofmeisters Beiträge 7. 514.
3) Biochem. Zeitschr. 3, 307.

Digitized by Google

Organ	Jodmenge (als Jodkali in mg gerechnet) pro 1 g Substanz
Blut	0, 4 (physiologisch für Jod die Prädilektionstelle)
Muskel	0,08
Leber	0,11
Lunge, relativ gesund, mit vereinzelten miliaren Knötchen	0,16
Lunge mit miliaren Knötchen	0,24
Kaverne mit Käse	0,30
Tbk. verkäste Lunge	0,47
„Gesundes" Auge (mit Iristuberkulose)	0,22
Stark tuberkulöses Auge	0,44

Die Frage, ob das in diesen kranken Teilen aufgespeicherte Jod sich in organischer Bindung befand oder nicht, wurde, was mir für die Art der etwa vorliegenden Katalyse wichtig erscheint, dahin beantwortet, dass dieses Jod „nicht in einer in Alkohol unlöslichen organischen Verbindung" vorhanden war, da es sich aus den Geweben durch Alkohol vollständig extrahieren liess.

Am Schlusse dieses Abschnittes, der soweit möglich im Zusammenhang ein Bild von der katalytischen Wirkungsweise der Mineralstoffe bieten will, erübrigt es, auf die Beziehungen einzugehen, in denen die angeführten Befunde zu zwei Begriffen stehen, die, ohne bislang recht einen fasslichen Inhalt zu besitzen, in der Medizin eine grosse Rolle spielen. Der erste dieser Begriffe ist die „Disposition". Wir pflegen hierunter bekanntlich ein Urteil über den jeweiligen Zustand des Körpers, speziell über die Art und den Grad seiner Widerstandsfähigkeit alterierenden Einflüssen gegenüber zu verstehen. Solange wir annehmen, dass die letzte Einheit des Körpers, die Zelle, unabhängig von dem umspülenden Medium, nach den ihr eigenen vitalen Gesetzen ihre chemischen Umsetzungen vollzieht, so lange ist auch die pathologische Abartung einer solchen Zellfunktion, wie z. B. eine Alteration im Stoffwechsel einzelner Zellen nichts als ein theoretischer Begriff und für das Experiment verschlossen. Wenn wir aber — und dazu geben uns die Untersuchungen über die Katalyse das Recht — anfangen dürfen, in dem Milieu externe und interne der Zellen einen sehr wichtigen, oft geradezu bestimmenden Faktor für den Chemismus des Zellleibes

Digitized by Google

und daher auch seiner Funktionen zu erblicken, so haben wir damit ein Stück neuen Forscherlandes dem Dunkel des Vitalismus entrissen. Nachdem die Abänderungen der Lebenserscheinungen, welche die Zelle auf Alterationen des umspülenden Mediums hin erfährt, durch die Parallele der Katalyse (im weitesten Sinne des Wortes gefasst, s. o.) unserem Verständnis näher geführt sind, dürfen wir hoffen, einen Teil jenes Begriffs der „Disposition" in Veränderungen anzutreffen, die in ihrer Unabhängigkeit vom Protoplasma des Zellleibes einer exakten Erforschung zugänglich sind. Am ausgesprochensten scheinen mir solche Milieu-Aenderungen bei der Gruppe der Stoffwechselskrankheiten vorzuliegen; es will mir daher mehr denn als zufällig erscheinen, dass gerade hier die „Disposition" eine so grosse Rolle spielt, sowohl bei der Aetiologie dieser Erkrankungen selber als auch bei ihren weiteren Folgezuständen, sei es nun, dass sie in einer Neigung zu Ekzemen oder sonstigen Haut- und Schleimhautaffektionen oder auch in einer verringerten Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen (Furunkulose, Tuberkulose etc.) bestehen. Obwohl bei den Stoffwechselserkrankungen die Aenderungen in der Säftemasse des Körpers, wenigstens soweit sie sekundärer Natur sind, zu einem guten Teile durch die Ueberladung mit abnorm produzierten oder retinierten organischen Substanzen bedingt sind, so bedarf doch auch der Bestand der Körperflüssigkeiten an anorganischen Mineralstoffen der eingehendsten Beachtung. Denn auch hier finden sich, wie die neueren, nach einwandsfreien Methoden angestellten Aschbestimmungen von Dennstedt und Rumpf[1]) und v. Moraczewski[2]) u. a. ergeben haben, in pathologischen Zuständen des Körpers weitgehende Schwankungen in der Zusammensetzung (cf. Albu und Neuberg[3]):

(Siehe Tabelle S. 165.)

Aehnliche Differenzen wie hier beim Blut wurden ebenfalls bei den Aschenbestimmungen der andern Organsubstanzen, so z. B. Herz, Leber, Niere u. s. w.[4]) aufgefunden. Wenn nun auch die Resultate der Veraschungsanalysen keineswegs als ein Massstab für die in den Organen und Gewebsflüssigkeiten gelöst vorhandenen mineralischen

1) Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanstalten. Bd. III. 1902. Vergl. auch Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 9 (Rumpf).

2) Virch. Arch. 139, 145 u. 146.

3) Albu u. Neuberg, l. c. pag. 20.

4) Vergl. ibidem, pag. 17.

Digitized by Google

1000	Cl	Na	NaCl	K	Ca [1) CaO]	Mg [2) MgO]	P	S
Normales Blut:								
C. Schmidt	2,620	1,902	4,318	1,739	—	—	—	—
Wanach	2,588	1,989	4,265	1,813	—	—	—	—
Biernacki	2,804	1,581	4,560	1,374	—	—	—	—
Pathologisches Blut:								
C. Schmidt Max.	3,312	2,682	5,458	2,249	—	—	—	—
C. Schmidt Min.	1,953	1,111	2,286	1,162	—	—	—	—
Freund u. Obermeyer	1,746	2,801	2,877	1,356	—	—	—	—
Biernacki (Anämien) Max	3,090	2,575	5,012	1,112	—	—	—	—
Biernacki (Anämien) Min.	2,568	1,120	3,417	0,465	—	—	—	—
v. Moraczewski (Anämien) Max.	3,0	—	—	—	0,05	—	0,35	—
v. Moraczewski (Anämien) Min.	2,42	—	—	—	0,02	—	0,08	—
Dennstedt u. Rumpf Max.	3,842	1,881	4,784	2,283	0,270	0·092	1,075	2,052
Dennstedt u. Rumpf Min.	1,070	0,954	1,763	0,790	0,044	0·019	0,240	0,780
Hirschler u. v. Terray Max.	—	—	—	—	0,051 [1)]	0·043 [2)]	0,6	—
Hirschler u. v. Terray Min.	—	—	—	—	0,023 [1)]	0·028 [2)]	0,38	—
Erben Perniciöse Anämie	3,364	3,440	—	0,767	0,287 [1)]	0·068 [2)]	0,403	0,848
Erben Chlorose Max.	3,577	3,284	—	1,625	0,257	0·055	0,228	—
Erben Chlorose Min.	3,271	2,798	—	1,352	0,238	0·049	0,206	—
Erben Chron. Nephritis Max.	3,666	2,678	—	1,667	0,219	0·043	0,477	0,310
Erben Chron. Nephritis Min.	2,860	2,102	—	1,412	0,175	0·025	0,341	0,175

Bestandteile gelten können, so haben doch diese Bestimmungen auch für die Frage der Mediumbeeinflussung der Zellen insofern einen hohen Wert, als sie zeigen, dass die Zusammensetzung der Zellen und der Zellflüssigkeiten „keine konstante ist, sondern in ihren absoluten Zahlen wie im Verhältnis der einzelnen Bestandteile zueinander grösseren Schwankungen unterworfen ist als man früher geglaubt hat. Von einer unveränderlichen Konstanz der anorganischen Bestandteile des Blutes kann jedenfalls keine Rede sein! Nicht nur bei Erkrankungen des Blutes selbst, sondern auch bei vielen anderen Erkrankungen des Organismus, welche die Blutzusammensetzung im allgemeinen beeinflussen, wird auch die Mischung der unorganischen Bestandteile mehr oder minder verändert" (Albu und Neuberg[1]). Alle diese Aenderungen, organische und anorganische, müssen aber, da sie das Milieu externe und interne der Zellen betreffen, auch auf diese ihre Rückwirkung ausüben: sie beeinflussen den Chemismus der Zellen in diesem oder in jenem Sinne und schaffen dadurch eine Alteration des Zellzustandes, welche zu einem Teile dem entspricht, was wir unter den Begriff der „Disposition" zu fassen gewohnt sind.

Zu der „Disposition" in naher Verwandschaft steht der Begriff der

1) Albu und Neuberg, l. c. pag. 21.

Digitized by Google

„Idiosynkrasie". Das Charakteristische der diesem Begriff zugehörigen Erscheinungen besteht bekanntlich vor allem darin, dass eine dem Körper einverleibte Substanz, welche im allgemeinen die dem beabsichtigten Zweck entsprechende pharmakologische Wirkung ausübt, plötzlich bei einer bestimmten Person, ohne dass ein Unterschied in den Verhältnissen zu erkennen ist, eine ganz aussergewöhnliche, zumeist sehr stürmische Reaktion hervorruft. Zudem tritt diese Sonderreaktion des Körpers, wenn sie überhaupt vorhanden ist, zumeist schon auf so minimale Mengen der reizenden Substanz hin ein, dass von dem Vorliegen einer quantitativen Korrelativität von Wirkung und Substanzmenge nicht die Rede sein kann: schon die Spur von Jodoform, welche der Arzt beim Anlegen eines Jodoformgazeverbandes durch Vermittlung der Luft unfreiwillig in sich aufnimmt, ist bekanntlich im geeigneten Falle ausreichend, um ein über den ganzen Körper verbreitetes heftiges Ekzem und sonstige schwere Vergiftungssymptome hervorzurufen. Während dieses eigenartige Verhalten des „idiosynkratischen" Körpers bisher, jeder experimentellen Parallele entbehrend, völlig unverständlich war, scheint mir die Einführung der Katalyse zu zeigen, dass auch diesen Erscheinungen selbst auf rein anorganischem Gebiet artähnliche Beobachtungen zur Seite stehen. Das Missverhältnis zwischen Substanzmenge und Wirkung findet, wie bereits an den verschiedensten Stellen hervorgehoben werden konnte, bei der Katalyse in weitestem Umfang seine Parallele. Aber auch die so augenfällige Unterschiedlichkeit der Wirkung bei anscheinend „gleichen" Körperverhältnissen lässt sich in einer gewissen Aehnlichkeit zur Idiosynkrasie experimentell reproduzieren. Es sei hier an die Traubeschen Versuche[1]) erinnert, nach denen in einer absolut neutralen Lösung von Wasserstoffsuperoxyd und Jodkalistärke 1 Mol Ferrosulfat auf 100 000 Liter genügt, um eine energische Sauerstoffübertragungsreaktion zu erzeugen, während bei etwas abweichenden Bedingungen, z. B. bei leicht saurer Reaktion des Ganzen, das Ferrosulfat selbst in erheblich grösseren Mengen katalytisch unwirksam bleibt. Aber auch diese trotz des Eisensulfats nicht reagierende saure Lösung weist noch wieder ein eigenartiges Verhalten auf: sie ist auf Spuren von Kupfersulfat (1 Mol: 100 000 Liter) katalytisch äusserst empfindlich, obwohl das Kupfersulfat allein, d. h. ohne die gleichzeitige Anwesenheit des Eisensalzes, in der angegebenen Konzentration kei-

1) Vergl. pag. 62 u. 63.

Digitized by Google

nen merklichen Einfluss auf die Reaktion auszuüben vermag. Es verhalten sich demnach die reagierenden Stoffe, die Jodkalistärke und das Wasserstoffsuperoxyd, unter dem Einfluss des sie umschliessenden Mediums je nach dessen nähern Bedingungen derartig verschieden, dass der Zusatz eines dritten Stoffes, sei es nun Ferrosulfat oder Kupfersulfat, bald einen unmerklichen oder doch nur verschwindend kleinen Einfluss ausübt, bald aber — d. h. bei günstiger Lage aller für die Katalyse förderlichen Nebenbedingungen — schon in minimalster Menge eine exzessive Reaktion hervorruft. Die im letztern Falle zu Tage tretende — fast möchte ich sagen — abnorme Reizbarkeit der Lösung durch den Katalysator darf als erster experimenteller Parallelbefund zur Idiosynkrasie des menschlichen Körpers gelten. Eine Erklärung dieser Körpererscheinung soll hiermit jedoch nicht in irgendwelcher Verallgemeinerung gegeben sein. Jetzt, wo wir soeben erst an der Schwelle des durch die Katalyse neu eröffneten Gebietes stehen, kann kein abschliessendes Urteil versucht und erwartet werden. Die Heranziehug der Begriffe „Disposition“ und „Idiosynkrasie“ ist vor allem deshalb geschehen, um an ihnen zu zeigen, von welcher Tragweite die katalytische Forschung für die gesamte Medizin zu werden verspricht.

Digitized by Google

Schluss.

Am Schlusse dieser Ausführungen sei es gestattet, noch auf einige wenige Fragen hinzuweisen, die, obwohl bislang kaum von den hier angegebenen Gesichtspunkten aus untersucht, mir doch in ihrer Beziehung zur Katalyse ein besonderes Interesse zu verdienen scheinen.

Zunächst möchte ich die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer katalytischen Untersuchungsweise der Ausatmungsluft lenken. Wir haben durch die Arbeiten von Bredig, Kobert, Schaer, Senter und andern erfahren, wie ganz ausserordentlich empfindlich die Katalysen (z. B. die Platinsol-H_2O_2-Katalyse) gegen die denkbar winzigsten Spuren einer Anzahl von „Giftstoffen" sind. Mengen, die weit unter der Grenze der direkten chemischen Analysierbarkeit gelegen sind, machen sich unter Umständen bei diesen Vorgängen in der eklatantesten Weise bemerkbar. Es erscheint mir daher nicht aussichtslos, unter Benutzung der genannten H_2O_2-Katalyse (oder einer andern) als Reagens eine Untersuchung auf das Vorhandensein eventueller „Giftstoffe" in der Exspirationsluft anzustellen. Es ist nicht nur möglich, sondern sogar in ziemlichem Grade wahrscheinlich, dass sich auf diese Weise Unterschiede in dem Verhalten zwischen der „frischen" Luft und des eines mit Menschen überfüllt gewesenen Raumes oder auch zwischen der normalen Exspirationsluft und der eines Kranken, wo schon nicht gerade selten für den Geruch sich Differenzen bemerkbar machen, ergeben werden. Zu dieser — leider zur Zeit noch nicht durch eigene Versuche hinreichend gestützten — Annahme ist mir eine Beobachtung von Bredig und Müller von Berneck[1]) die Veranlassung geworden. Diese Autoren berichten über Befunde, die sie bei ihren aus einem andern Anlass unternommenen künstlichen Durchlüftungen erhielten, wie folgt: „Wir haben wiederholt gefunden, dass beim Durchleiten von Luft

1) Zeitschr. f. physik. Chem. 31, 338.

Digitized by Google

die Platinkatalyse (das H_2O_2) durchaus nicht beschleunigt wird, wir haben vielmehr bei lebhaften Luftströmen eine merkliche Verzögerung derselben beobachtet, die wir auf Spuren von Luftverunreinigung zurückführen, welche wie HCN und H_2S auf das Platin wirken". Wenn aber hier, wo es sich um die gewöhnliche Stubenluft handelte, schon Hemmungen der Katalyse durch Giftstoffe sich bemerkbar machten, so wird man ein ähnliches Resultat bei der direkten Untersuchung der Ausatmungsluft, speziell der eines Kranken um so mehr erwarten dürfen.

Ein zweites Gebiet, auf dem mir die Katalyse möglicherweise zur Klärung beizutragen berufen scheint, ist die Genese der Tumoren. Wir wollen nicht versuchen in theoretischer Deduktion zu zeigen, wie sehr sich eine hypothetisch konstruierte, lokal begrenzte katalytische Beschleunigung des Zellwachstums anatomisch und klinisch dem Bilde eines Tumors annähern würde, und wie z. B. beim Carcinom statt durch eine bazilläre Infektion auch durch einen katalytischen „Keim" direkt oder indirekt (s. o. 156 u. 157) in der Zelle eine einseitige Beschleunigung der Proliferationsvorgänge zu stande kommen könnte. Hypothesen haben hier wenig oder keinen Wert. Es fragt sich vor allem, lassen die experimentellen Befunde, welche bislang an den Tumoren erhoben werden konnten, eine Beziehung der Zellstörung zur Katalyse erkennen. In diesem Zusammenhang erscheint mir das folgende Material von Wert:

1. Bei den Tumoren, speziell dem Carcinom sind Anomalien in dem Ablauf der fermentativen Prozesse festgestellt worden:
   bei der Autolyse — im Sinne einer Steigerung (vergl. Petry[1]),
   betreffs der Blutkatalase — im Sinne einer Herabsetzung bis auf weniger als $^1/_{10}$ des Normalwertes (Jolles)[2]).
2. Es ist eine Abhängigkeit des Wachstums der Tumoren von chemischen Substanzen aufgefunden worden:
   a) Unter langandauernder lokaler Einwirkung chemischer Substanzen können Tumoren entstehen[3]): Beispiel:

1) Petry, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. II.

2) Jolles, Katalysatoren vom physiol.-chem. Standpunkt. Wien. 1905. pag. 18.

3) Analog könnte man daran denken, dass z. B. auch bei embryonal versprengten Epithelkeimen, deren Neigung zur carcinomatösen Entartung bekanntlich eine grosse ist, eben durch die Entfernung vom physiologischen Mutterboden abnorme chemische Bedingungen gesetzt werden und dass diese

Digitized by Google

Russ beim „Schornsteinfegerkrebs", Theerprodukte beim „Paraffinkrebs" etc.[1])[2]).

b) Gewisse Tumoren bilden sich umgekehrt unter dem Einfluss von chemischen Substanzen zurück: Beispiel: Thiosynaminwirkung[3]) auf Keloide.

3. Radiumstrahlen, Röntgenstrahlen und Licht[4]) vermögen das Wachstum der Tumoren, speziell der Carcinome zu beeinflussen; diese gleichen Energiearten wirken aber auch auf katalytische Prozesse wie bekannt in hohem Masse alterierend ein.

Natürlich kann nicht daran gedacht werden, auf Grund dieser Indizien[5]) über das Vorliegen eines Zusammenhanges zwischen Tumorbildung und Katalyse ein Urteil abzugeben. Wo aber die bisherigen Untersuchungsmethoden trotz aller aufgewandten Mühe in diese Fragen keine Klarheit haben bringen können, da will es mir als ein Gewinn erscheinen, dass in der Katalyse eine neue Angriffsart für diese Probleme gegeben ist. Selbst wenn man die ätiologische Seite dieser Frage ganz ausser Berücksichtigung lassen will, scheint es mir geboten, dieses weite und wichtige Gebiet einer möglichst allseitigen systematischen Untersuchung von katalytischen Gesichtspunkten aus zu unterwerfen.

---

durch Vermittlung katalytischer Wirkungen den für die Zelle spezifischen Stoffwechsel alterieren und unter Umständen einseitig die Proliferationsvorgänge beschleunigen.

1) Vielleicht gehört hierhin eine Beobachtung von v. Düring, derzufolge sich um eine intramuskulös injizierte regulinische Quecksilbermasse (also um eine als Katalysator bekannte Substanz) eine tumorartige Zellneubildung (Spindelzellen) entwickelt hatte. (Monatshefte f. prakt. Dermatologie VII. Nr. 21, mit Abbildung).

2) Auch sei hier auf die Beobachtungen von B. Fischer (Münch. med. Woch. 1906, Nr. 42) hingewiesen, derzufolge einige fettfärbende Farbstoffe, speziell „Scharlachrot" in Olivenöl, für die Epithelzellen zu geschwulstartigen Zellwucherungen die Veranlassung werden. Vergl. auch Münch. med. Woch. 1907, Nr. 18 (L. Jones).

3) Vielleicht ist diese Wirkung als eine direkte katalytische aufzufassen, s. o. p. 159.

4) Besonders wirkt das Licht bekanntlich bei Xeroderma pigmentosum in dem Sinne, dass es die Haut zu carcinomatöser Entartung veranlasst.

5) Eine interessante Parallele scheinen mir die Ausführungen von J. Loeb (Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906. pag. 234—254) zu bieten, nach denen auch der Vorgang der künstlichen Parthenogenese durch das Aktivwerden eines vorher gehemmten Katalysators bedingt sein soll.

Digitized by Google

Zwar ist sicherlich mit dem in dieser Arbeit angezogenen Material die Bedeutung der Katalyse für die Medizin noch nicht erschöpft. So könnte es unter anderm lohnend erscheinen, unsere Genussmittel und Gewürze[1]) auf etwaige katalytische Beeinflussungen der einzelnen Verdauungsfunktionen hin zu untersuchen. Die Fülle der insgesamt sich bietenden Aufgaben ist eine überwältigende. Wichtiger als die Suche nach neuen Problemen ist daher zur Zeit eine weise Beschränkung der Ziele — ein überaus günstiges Zeugnis für die Fruchtbarkeit des neuerschlossenen Gebietes der medizinischen Katalyse.

1) Vergl. Münch. med. Woch. 1905, Nr. 36 (Schade).

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

5.A.42.
Die Bedeutung der Katalyse fur 1908
Countway Library BDW1784
3 2044 045 543 634

Digitized by Google